

Theo Varella Costa Russo

**SÍNTESE *ONE-POT* DE δ -LACTONAS E 2-PIRIDINONAS A
PARTIR DE BROMETOS ALÍLICOS FUNCIONALIZADOS EM
MEIO AQUOSO**

Florianópolis-SC

2017

Theo Varella Costa Russo

**SÍNTESE *ONE-POT* DE δ -LACTONAS E 2-PIRIDINONAS A
PARTIR DE BROMETOS ALÍLICOS FUNCIONALIZADOS EM
MEIO AQUOSO**

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa Catarina
como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Química
Área de concentração: Química Orgânica
Orientador: Prof. Dr. Marcus Mandolesi
Sá

Florianópolis-SC

2017

Dados Catalográficos

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Russo, Theo
Síntese one-pot de d-lactonas e 2-piridinonas a partir
de brometos alílicos funcionalizados em meio aquoso / Theo
Russo ; orientador, Marcus Mandolesi Sá - Florianópolis,
SC, 2017.
170 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas.
Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2. Química Verde. 3. Síntese one-pot. 4.
Brometos alílicos. 5. Heterociclos. I. Mandolesi Sá,
Marcus. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Theo Varella Costa Russo

SÍNTESE *ONE-POT* DE δ -LACTONAS E 2-PIRIDINONAS A PARTIR DE BROMETOS ALÍLICOS FUNCIONALIZADOS EM MEIO AQUOSO

Essa Dissertação foi julgada e aprovada para obtenção do Título de **Mestre em Química** no **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 21 de fevereiro de 2017.

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof^ª. Dr^ª. Lidiane Meier
(UFSC-Blumenau)

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá
Orientador

Prof. Dr. Ricardo Ferreira Affeldt
(DQ-UFSC)

Prof. Dr. Josiel Barbosa Domingos
(DQ-UFSC)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Marcus Mandolesi Sá pela orientação, incentivo e apoio para realização desse trabalho. Aos colegas do laboratório 302 Taissa, Thais, Laieli, Adrielle, Mariane, Misael, professora Tula, Jahn e ao professor Joussef pela boa convivência e pelas discussões sobre química.

Aos funcionários da Central de Análises e aos demais funcionários da UFSC pelos serviços prestados. Ao CEBIME (Laboratório Central de Biologia Molecular e Estrutural) e à técnica Elis pelas análises de EMAR. À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Curso de Pós-Graduação em Química pela estrutura e ao CNPq pela concessão da Bolsa de Mestrado.

Aos meus pais e meus irmãos (Bartira, Momtchilo, Iris e Tomás) pelo amor, carinho, incentivo e paciência. Aos meus amigos Caio, Dudu, Gordão, Nath, Liara e Val pelas risadas e bons momentos.

Resumo

Nesse trabalho foram desenvolvidas rotas sintéticas para síntese das α -arilideno e α -alquilideno- δ -lactonas- δ -metil substituídas, α -arilideno- δ -lactonas- δ -etil substituídas e 2-piridinonas-1,3,5,6-tetrassubstituídas. Os (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos (brometos alílicos), derivados dos α -metileno- β -hidroxiésteres (adutos de Morita-Baylis-Hillman), são conhecidos precursores de heterociclos e foram utilizados como materiais de partida. A preparação dos α -metileno- β -hidroxiésteres foi realizada pela reação entre aldeídos e acrilato de metila, catalisada por 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), em rendimentos de 62 a 93%, após purificação. Subsequentemente, os α -metileno- β -hidroxiésteres foram tratados com ácido sulfúrico e brometo de lítio em acetonitrila, para gerar os (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos em bons rendimentos (70-90%). A síntese das δ -lactonas foi realizada em quatro etapas reacionais a partir dos (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos de maneira *one-pot* em uma mistura de 2-propanol/água (1:1, v/v) como solvente: inicialmente obteve-se os produtos de alquilação a partir da reação entre (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos e acetoacetato de etila ou propionilacetato de etila em meio básico; em seguida, após adição de maior quantidade de base e aumento da temperatura, ocorreu a hidrólise descarboxilativa dos produtos alquilados e se formaram os δ -cetocarboxilatos, que foram reduzidos com boroidreto de sódio conduzindo aos δ -hidroxicarboxilatos; posterior ciclização e formação das δ -lactonas ocorreu após acidificação do meio reacional pela adição

de ácido clorídrico. As δ -lactonas foram obtidas em rendimentos globais entre 34 e 62%, empregando-se condições simples, reagentes acessíveis e de baixa toxicidade, além de gerar resíduos praticamente inócuos (água, dióxido de carbono, sais de sódio e álcoois de baixo peso molecular). Na síntese das α -alquilideno- e α -arilideno- δ -lactonas- δ -metil substituídas utilizou-se aquecimento por radiação de micro-ondas, diminuindo consideravelmente os tempos reacionais, em relação ao aquecimento convencional.

A síntese das 2-piridinonas-1,3,5,6-tetrassubstituídas foi realizada a partir dos intermediários alquilados (obtidos pela reação dos (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos e acetoacetato de etila em meio básico) em duas etapas reacionais de maneira *one-pot* utilizando 2-propanol como solvente: inicialmente os produtos de alquilação reagiram com butilamina ou benzilamina (com adição ou não de ácido acético como catalisador) em reator de micro-ondas para formar os β -enaminoésteres (compostos instáveis que não puderam ser isolados) *in situ*; na sequência, foi adicionado boroidreto de sódio (e ácido acético, caso não tenha sido adicionado anteriormente) e a reação prosseguiu a temperatura ambiente por 16 horas conduzindo a formação das 2-piridinonas-1,3,5,6-tetrassubstituídas em rendimentos globais entre 32 e 62%. As 2-piridinonas obtidas são compostos inéditos e realizou-se variações estruturais na posição 1 (variando-se a amina) e na posição 3 do anel (variando-se os (Z)-2-(bromometil)-2-alcenoatos, precursores dos intermediários alquilados). Os compostos sintetizados foram

caracterizados por análises de infravermelho e de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono. As 2-piridinonas foram caracterizadas pelas técnicas já citadas e também pela análise bidimensional HMBC.

Palavras-chave: δ -lactonas, 2-piridinonas, brometos alílicos, síntese *one-pot*, micro-ondas, química verde.

Abstract

In this work, the synthesis of δ -methyl substituted α -arylidene and α -alkylidene- δ -lactones, δ -ethyl substituted α -arylidene- δ -lactones and 1,3,5,6-tetrasubstituted 2-pyridinones was developed. (*Z*)-2-Bromomethyl-2-alkenoates (allylic bromides) derived from α -methylene- β -hydroxi esters (Morita-Baylis-Hillman adducts) are well-known heterocyclic precursors and were used as the starting materials. These compounds were prepared through the reaction of aldehydes and methyl acrylate catalyzed by 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, with yields ranging between 62-93%. After purification, the α -methylene- β -hydroxi esters were treated with sulphuric acid and lithium bromide to give (*Z*)-2-bromomethyl-2-alkenoates in good yields (70-90%). The synthesis of δ -lactones was performed in aqueous medium (2-propanol/water, 1:1, v/v) in a *one-pot* way involving four reaction steps: initially, the alkylation products were obtained starting from (*Z*)-2-bromomethyl-2-alkenoates and ethyl acetoacetate or propionylacetate in alkaline medium; then, more base was added and the temperature was increased to promote the decarboxylative hydrolysis of the alkylation products; the resulting δ -keto carboxylates were reduced with sodium borohydride to give δ -hydroxycarboxylates; subsequent cyclization with formation of δ -lactones occurred after addition of hydrochloric acid. The target δ -Lactones were obtained with overall yields between 34-62% under simple conditions, using readily accessible reagents of low toxicity and generating mostly innocuous residues (water, carbon dioxide, sodium

salts and alcohols of low molecular weight). The synthesis of δ -methyl-substituted δ -lactones was also accomplished in a microwave reactor, which considerably reduced the reaction rates, compared with conventional heat. The synthesis of 1,3,5,6-tetrasubstituted 2-pyridinones was performed from the same alkylated intermediates (obtained through the base-mediated reaction of (*Z*)-2-bromomethyl-2-alkenoates and ethyl acetoacetate) in a *one-pot*, two-step process using 2-propanol as the solvent: initially, the alkylated products reacted with butylamine or benzylamine (with or without acetic acid as catalyst) in a microwave reactor to form the β -enaminoesters (unstable compounds which could not be isolated); then sodium borohydride (and acetic acid, if it was not previously added) was added to the reaction mixture and after 16 hours at room temperature the expecting 1,3,5,6-tetrasubstituted 2-pyridinones were obtained in overall yields between 32-62%. These 2-pyridinones are novel compounds and structural variations were performed at the 1-position of the ring (varying the amine) as well as the 3-position (varying the (*Z*)-2-bromomethyl-2-alkenoates, precursors of the alkylated intermediates). All compounds synthesized were characterized by infrared and nuclear magnetic resonance analysis (hydrogen and carbon). The novel 2-pyridinones were characterized by the techniques already mentioned and also by two-dimensional HMBC analysis.

Keywords: δ -lactones, 2-pyridinones, allylic bromides, *one-pot* synthesis, microwave, green chemistry

Lista de Esquemas

Esquema 1. Reação de MBH para preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres 4.....	4
Esquema 2. Mecanismo proposto por Hoffmann/Hill Isaacs para reação de MBH.....	5
Esquema 3. Mecanismo proposto por McQuade e colaboradores para reação de MBH em meio aprótico.....	7
Esquema 4. Mecanismo proposto por Aggarwal e colaboradores para catálise em meio prótico.....	8
Esquema 5. Método clássico para preparação dos brometos alílicos 18 a partir dos adutos de MBH 4.....	9
Esquema 6. Método desenvolvido por Ferreira e colaboradores para preparação dos brometos 18.....	10
Esquema 7. Síntese dos indóis azocinos 19 a partir dos brometos alílicos 18.....	11
Esquema 8. Síntese da indolizina 25 a partir do brometo alílico 24.....	12
Esquema 9. Método de Sá e colaboradores para síntese das tiazinonas 30 a partir dos brometos 18.....	12

Esquema 10. Síntese das pirano[3,2- <i>c</i>]cumarinas 35 e 36 a partir dos brometos alílicos 18.....	13
Esquema 11. Rota para formação da δ -hidróxi nitrila 38, precursora de δ -lactonas.....	15
Esquema 12. Preparação da δ -lactona 33 pelo método de Tsunoi.....	16
Esquema 13. Síntese das lactonas 45 pelo método de Li e colaboradores.....	16
Esquema 14. Síntese das α -metileno- γ -lactonas pelo método de Zhang e colaboradores.....	17
Esquema 15. Método de Batra e colaboradores para síntese das lactonas 57.....	20
Esquema 16. Método de Ramachandran e Bhattacharyya para síntese das lactonas 49.....	21
Esquema 17. Síntese das lactonas 67 e 68 pelo método de Roy e colaboradores.....	21
Esquema 18 Preparação das 2-piridinonas 75 pelo método de Zhao e colaboradores.....	23
Esquema 19. Síntese dos corantes 2-piridinonas 78.....	23

Esquema 20. Síntese da 2-piridinonas 81 pelo método de Lee e colaboradores.....	24
Esquema 21. Síntese das 2-piridinonas espiro isoxazolinas 86.....	24
Esquema 22. Síntese das 2-piridinonas 85 a partir da reação de MBH.....	25
Esquema 23. Proposta para síntese das δ -lactonas 89 e possível rota para síntese dos heterociclos nitrogenados 95, 96, 97, e 98.....	27
Esquema 24. Formação do carbocátion 99 em reações de substituição do álcool 4 em meio ácido.....	33
Esquema 25. Síntese das α -arilideno- δ -lactonas 89 a partir dos brometos alílicos 18.....	36
Esquema 26. Síntese <i>one-pot</i> das α -arilideno- δ -lactonas 89 utilizando aquecimento por micro-ondas e formação do subproduto 102.....	37
Esquema 27. Síntese <i>one-pot</i> da δ -lactona 89a.....	38
Esquema 28. Síntese <i>one-pot</i> das α -arilideno- δ -lactonas 89....	39

Esquema 29. Formação da δ-lactona 89 e do δ-hidroxiácido 104.....	40
Esquema 30. Síntese <i>one-pot</i> das α-alquilideno-δ-lactonas 89	42
Esquema 31. Mecanismo simplificado proposto para formação das δ-lactonas 89.....	44
Esquema 32. Síntese das δ-lactonas 107 a partir dos brometos alílicos 18 e propionilacetato de etila (108).....	46
Esquema 33. Possível rota sintética para obtenção de N-heterociclos.....	53
Esquema 34. Preparação dos ceto ácidos 92.....	54
Esquema 35. Tentativa de obtenção da imina 94 e possível formação dos subprodutos 113 ou 114.....	55
Esquema 36. Preparação do ceto éster 115.....	55
Esquema 37. Possível rota sintética para formação de N-heterociclos.....	57
Esquema 38. Método para preparação do β-enamino éster 117.....	57

Esquema 39. Formação do β -enamino éster 93a em equilíbrio com o ceto diéster 91a.....	60
Esquema 40. Síntese <i>one-pot</i> do <i>N</i> -heterociclo 96 ou 96'	64
Esquema 41. Síntese <i>one-pot</i> da 2-piridinona 96i a partir de 91i.....	66
Esquema 42. Proposta mecanística para formação das 2-piridinonas 96.....	69
Esquema 43. Preparação dos brometos alílicos 18 e síntese <i>one-pot</i> das δ -lactonas 89 e 107.....	74
Esquema 44. Síntese das 2-piridinonas 96 e possível formação da δ -lactama 95.....	76

Lista de Figuras

Figura 1. Centros eletrofílicos dos brometos alílicos 18.....	10
Figura 2. Estruturas de α -metileno- γ e δ -lactonas.....	18
Figura 3. Estrutura do aminoácido cisteína (57) e do peptídeo glutationa (58).....	19
Figura 4. Moléculas bioativas que possuem o fragmento 2-piridinona.....	22
Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 3-(4-clorofenil)-3-hidróxi-2-metilenopropanoato de metila (4d)	30
Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 2-bromometil-3-(2-clorofenil)-2-propenoato de metila (18d).....	34
Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da mistura de 104k e 89k.....	41
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da δ -lactona 107a.....	48
Figura 9. Ampliação do sinal do hidrogênio H_A na lactona 107a.....	49

Figura 10. Ampliação do sinal do hidrogênio H _B na lactona 107a.....	49
Figura 11. Diagrama de árvore e ampliação do sinal do hidrogênio H _D na lactona 107a.....	50
Figura 12. Diagrama de árvore e ampliação do sinal do hidrogênio H _E na lactona 107a.....	51
Figura 13. Ampliação do sinal do hidrogênio H _F na lactona 107a.....	52
Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) do cetoéster 115.....	56
Figura 15. Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) do β-enaminoéster 117.....	59
Figura 16. Acoplamentos ³ J hidrogênio-carbono distintos nos compostos 96f e 96'f.....	70
Figura 17. Análise bidimensional de HMBC do composto 96f.....	71
Figura 18. Ampliação do espectro HMBC do composto 96f.....	72

Figura 19. Ampliação do espectro HMBC do composto 96f.....	73
---	-----------

Lista de Tabelas

Tabela 1. Preparação dos adutos de MBH 4.....	29
Tabela 2. Preparação dos brometos alílicos 18.....	32
Tabela 3. Síntese das α-arilideno-δ-lactonas 89.....	39
Tabela 4. Síntese das α-alquilideno-δ-lactonas 89.....	42
Tabela 5. Síntese das δ-lactonas 107.....	47
Tabela 6. Preparação dos β-enaminoésteres 93a.....	61
Tabela 7. Síntese <i>one-pot</i> das 2-piridinonas 96 a partir dos cetodiésteres 91.....	65

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

δ	Deslocamento químico, delta
Ac	Acetato
apt	Tripleto aparente
Ar	Aril
ATF	Ácido trifluoroacético
CCD	Cromatografia em camada delgada
Cp	Ciclopentenil
d	Dubleto
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dddd	Duplo duplo duplo dubleto
ddq	Duplo duplo quarteto
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
HMBC	<i>Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy</i>
EtOH	Etanol

Hz	Hertz
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
LDA	Diisopropilamideto de lítio
m	Multiplete
MBH	Morita-Baylis-Hillman
n-BuLi	n-Butil lítio
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
s	Singleto
sl	Singleto largo
S _N 1	Substituição nucleofílica unimolecular
S _N 2	Substituição nucleofílica bimolecular
S _N 2'	Substituição nucleofílica bimolecular'
S _N acífica	Substituição nucleofílica acífica

sxt	sexteto
t	Tripleto
TAC	Tetra acetato de chumbo
THF	Tetraidrofurano
Tt	Triplo tripleto

Sumário

1. Introdução.....	1
2. Revisão bibliográfica.....	4
2.1. Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	4
2.2. Brometos alílicos derivados dos adutos de MBH.....	9
2.3. Lactonas.....	13
2.4. 2-Piridinonas.....	22
3. Justificativa.....	25
4. Objetivos	26
5. Resultados e discussão.....	28
5.1. Preparação dos α -metileno- β -hidroxiésteres 4.....	28
5.2. Preparação dos brometos alílicos 18.....	31
5.3. Síntese <i>one-pot</i> das δ -lactonas 89.....	35
5.3.1. Estudos preliminares.....	35
5.3.2. Síntese das α -arilideno e α -alquilideno- δ -lactonas 89.....	38

5.4. Síntese das α -arilideno- δ -lactonas 107.....	45
5.5. Síntese de N-heterociclos.....	52
5.6. Análise bidimensional da 2-piridinona 96f.....	70
6. Conclusões e perspectivas.....	73
7. Parte experimental.....	77
7.1. Considerações gerais.....	77
7.2. Preparação dos adutos de MBH 4.....	78
7.3. Preparação dos brometos alílicos 18.....	78
7.4. Síntese das δ -lactonas 89 a partir dos brometos alílicos 18.....	79
7.5. Síntese das δ -lactonas 107 a partir dos brometos alílicos 18 e do propionilacetato de etila (108).....	90
7.6. Síntese das 2-piridinonas 96 a partir dos brometos alílicos 18.....	92
8. Referências.....	98
Apêndice – Espectros dos compostos sintetizados.....	113

1. Introdução

A busca por moléculas complexas que possuem aplicações científicas e tecnológicas, bem como a descoberta de novas reações e a procura por métodos sintéticos e analíticos eficientes para preparação e caracterização de compostos orgânicos, levaram a avanços significativos na síntese orgânica a partir da segunda metade do século XX.^[1, 2]

A síntese orgânica pode ser definida como “a área da química que estuda a criação e/ou transformação de compostos orgânicos através de uma sequência de reações químicas planejadas a partir de substrato(s) simples”.^[1] A partir dessas reações orgânicas se obtém uma ampla gama de compostos empregados na preparação de uma série de bens de consumo como medicamentos, produtos de higiene pessoal, insumos agrícolas, e materiais de uso doméstico e industrial.

A atividade industrial vem causando problemas de poluição ambiental em praticamente todo planeta e, para mudar esse panorama, os químicos têm buscado reações mais limpas e sustentáveis. Então, surge o conceito de química verde, definido como “o planejamento de produtos e processos químicos buscando reduzir ou eliminar o uso e/ou formação de substâncias tóxicas”.^[3] Dessa forma, sempre que possível, práticas de química verde são incorporadas aos métodos sintéticos, buscando eliminar o uso e a formação de substâncias tóxicas, reduzir ou eliminar o uso de solventes e auxiliares, bem como obter uma alta seletividade reacional e elevada economia atômica, evitando a formação

de subprodutos. Além disso, busca-se realizar as reações em condições brandas, considerando os impactos ambientais e econômicos de processos dispendiosos energeticamente.

Compostos heterocíclicos são frequentes alvos sintéticos, principalmente devido às suas potenciais aplicações em química medicinal.^[4] Diversos fragmentos heterocíclicos estão presentes em biomoléculas (vitaminas, hormônios, hemoglobina, DNA, aminoácidos essenciais, alcaloides), medicamentos, produtos naturais e compostos biologicamente ativos, que possuem largo espectro de ação como anticâncer, anti-inflamatória, antidiabética, antialérgica, antibacteriana, antifúngica, herbicida, fungicida, inseticida, e inúmeras outras. Heterociclos também são utilizados como blocos de construção na síntese de variados materiais como corantes, sensores fluorescentes, plásticos, reagentes analíticos, células fotovoltaicas, entre outros. Finalmente, compostos heterocíclicos também exibem propriedades solvatocrômicas, fotocrômicas e bioquimioluminescentes. Devido à importância e aplicabilidade desses compostos o desenvolvimento de novos métodos para síntese de heterociclos é de alta relevância.^[5, 6]

Nesse contexto, é importante citar a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH), uma reação de formação de ligação carbono-carbono que geralmente ocorre entre acrilatos e aldeídos, na presença de um catalisador nucleofílico.^[7] Essa reação procede em condições simples, possui completa economia atômica (todos os átomos dos reagentes são incorporados no produto), emprega substratos de fácil acesso e dispensa

o uso de metais tóxicos, estando de acordo com uma série de princípios da química verde.^[3]

Os produtos da reação de MBH, chamados de adutos de MBH, e seus derivados são moléculas polifuncionalizadas empregadas como blocos de construção em síntese orgânica^[8] e utilizados para obtenção de variados compostos, dentre eles heterociclos.^[9, 10] Dentre os derivados dos adutos de MBH mais comuns pode-se citar os acetatos e brometos alílicos, compostos que são mais reativos que os produtos da reação de MBH e têm elevada aplicabilidade.

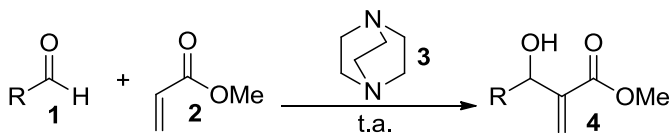
Nesse trabalho expandiu-se o escopo do método para preparação de α -arilideno- δ -lactonas a partir de brometos alílicos derivados da reação de MBH.^[11, 12] Variados precursores contendo grupos aril foram testados com sucesso e também conseguiu-se preparar α -alquilideno- δ -lactonas com algumas adaptações no método. A reatividade de alguns intermediários sintéticos dessa rota frente à aminas foi analisada buscando desenvolver um método correlato para preparação de N-heterociclos.

2. Revisão bibliográfica

2.1. Reação de Morita-Baylis-Hillman

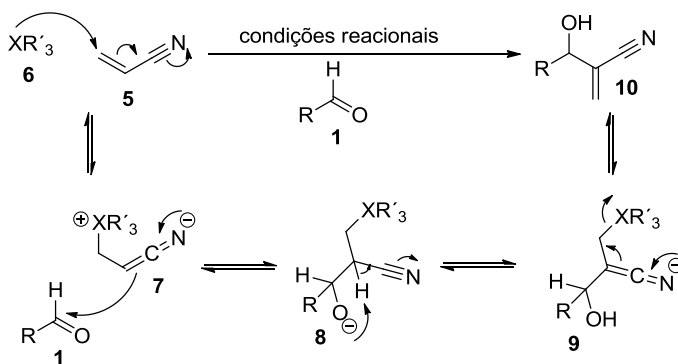
A reação de MBH, conhecida desde 1968,^[13] forma novas ligações carbono-carbono entre um carbono eletrofílico sp^2 e um carbono nucleofílico na posição α de um composto carbonílico α,β -insaturado (alceno ativado) mediado por um catalisador nucleofílico (aminas ou fosfinas terciárias). Essa reação é versátil e pode empregar diferentes eletrófilos como aldeídos, cetonas e iminas. Dentre os alcenos ativados utilizados como nucleófilos destacam-se os que possuem os grupos funcionais ésteres, amidas, nitrilas, sulfonatos, sulfonas, sulfóxidos, fosfatos e cetonas.^[7, 14]

Tradicionalmente, a reação de MBH ocorre entre aldeídos **1** e acrilato **2**; o catalisador mais empregado é o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, **3**) e, nesse caso, formam-se como produto os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4**, chamados adutos de MBH (Esquema 1).



Esquema 1. Reação de MBH para preparação dos α -metileno- β -hidroxi ésteres **4**.

Existem diferentes mecanismos que foram propostos para reação de MBH.^[7, 15, 16] A partir de estudos com acrilonitrila (**5**), Hoffman foi o primeiro a propor um mecanismo para a reação (Esquema 2), e teve a contribuição de estudos cinéticos subsequentes realizados por Hill e Isaacs.^[17] Nessa proposta mecanística, na primeira etapa ocorre uma adição de Michael (adição 1,4) do catalisador nucleofílico R'_3X (**6**), que pode ser uma amina terciária ou fosfina, ao carbono β da acrilonitrila (**5**) formando o intermediário zwitteriônico **7**. Em seguida, na segunda etapa, o zwitterion **7** faz um ataque nucleofílico no aldeído **1** levando a formação da espécie zwitteriônica **8** que, na terceira etapa, sofre uma transferência de próton gerando o intermediário **9**. Na quarta e última etapa, o intermediário **9** converte-se nas α -metileno- β -hidroxi nitrilas **10** correspondentes eliminando o catalisador R'_3X (**6**).^[7, 15]



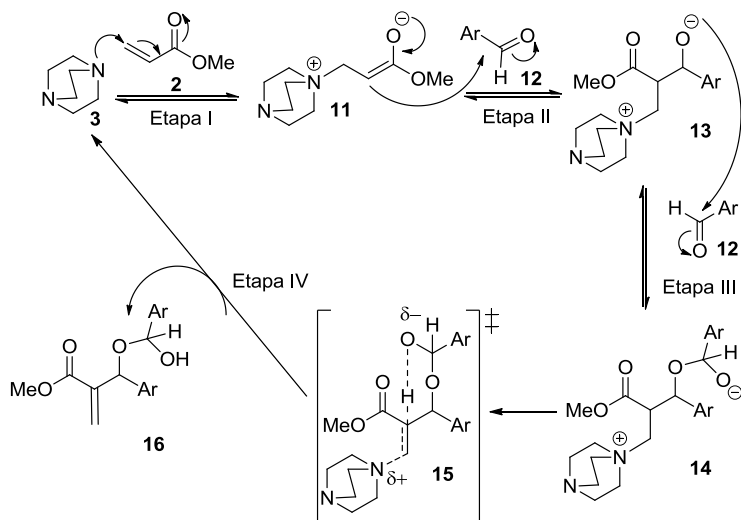
Esquema 2. Mecanismo proposto por Hoffmann/Hill-Isaacs para reação de MBH.^[17]

Nos estudos de Hill e Isaacs utilizando acrilonitrila (**5**) como nucleófilo observou-se um baixo efeito isotópico cinético e considerou-se a Etapa II como a etapa determinante para velocidade da reação. Porém, esse mecanismo não explicava completamente alguns resultados experimentais que apareciam na literatura, como baixas velocidades de reação,^[7] formação de dioxanonas,^[18] autocatálise,^[19] e aumento da velocidade reacional utilizando aditivos próticos.^[20]

Em estudos posteriores, a reação de MBH foi realizada utilizando acrilato de metila (**2**) e o aldeído **1**, na presença de DABCO (**3**) como catalisador. Utilizando esses substratos se observou que a reação é de segunda ordem em relação ao aldeído **1** e apresenta considerável efeito isotópico cinético, principalmente quando realizada sem solventes ou em solventes apróticos, indicando que ocorre desprotonação na etapa determinante da velocidade da reação.^[21-23]

McQuade e colaboradores^[21, 22] propuseram um mecanismo para reação de MBH em solventes apróticos (Esquema 3): inicialmente ocorre uma adição de Michael entre o DABCO (**3**) e o acrilato **2** para formar o intermediário zwitteriônico **11**. Na segunda etapa ocorre uma adição aldólica entre o zwitterion **11** e o aldeído **12** formando o intermediário **13**. Em seguida, na terceira etapa, **13** faz um ataque nucleofílico em uma segunda molécula do aldeído **12** levando ao hemiacetal **14**. Na etapa determinante da velocidade da reação (Etapa IV) ocorre uma transferência de próton intramolecular, a ligação C-H no carbono α é quebrada, o DABCO (**3**) é eliminado (retorno ao ciclo

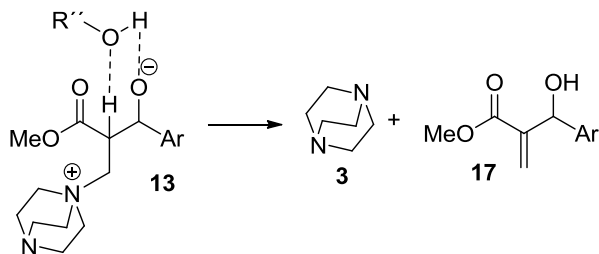
catalítico) e o produto **16** é formado. O intermediário **13** não é capaz de sofrer transferência de próton intramolecular devido a restrições conformacionais, mas o hemiacetal **14** pode sofrer a desprotonação do carbono α passando por um estado de transição de 6 membros **15**. O composto **16** é possivelmente convertido no aduto de MBH após múltiplas etapas, uma vez que observou-se o deutério removido da posição α do grupo hidroxila do aduto de MBH.^[21]



Esquema 3. Mecanismo descrito por McQuade e colaboradores para reação de MBH em meio aprótico.

Considerando o aumento na velocidade da reação de MBH quando a mesma é realizada em água ou em outros solventes próticos, ou na presença de aditivos doadores de ligação de hidrogênio,^[20] Aggarwal e colaboradores^[23] sugeriram um mecanismo para reação no

qual o intermediário **13** pode sofrer desprotonação no carbono α pela catálise de espécies doadoras e receptoras de ligação de hidrogênio (Esquema 4).

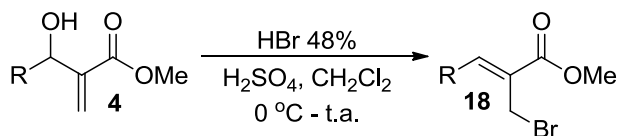


Esquema 4. Mecanismo descrito por Aggarwal e colaboradores para catálise em meio prótico.

O aduto de MBH **17** tem sítios doadores e aceptores de ligação de hidrogênio e o mesmo pode atuar como catalisador.^[19] Portanto, dois mecanismos são possíveis: na ausência de espécies próticas a reação ocorre via intermediário acetal **14**, e à medida que o produto **17** se forma, o mesmo atua como catalisador (doador e receptor de ligação de hidrogênio) conduzindo a conversão do intermediário **13** nos adutos de MBH **17**.^[15]

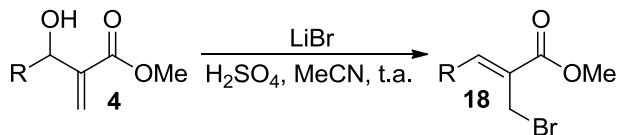
2.2. Brometos alílicos derivados dos adutos de MBH

Os brometos alílicos **18** podem ser facilmente obtidos partindo-se dos adutos de MBH **4** e vários métodos para sua preparação foram reportados na literatura.^[24-29] Classicamente, essa reação é realizada pelo método descrito por Hoffmann e colaboradores,^[24] onde os álcoois **4** são tratados com ácido sulfúrico e ácido bromídrico em diclorometano (Esquema 5).



Esquema 5. Método clássico para preparação dos brometos alílicos **18** a partir dos adutos de MBH **4**.^[24]

Nosso grupo de pesquisa desenvolveu um método para obtenção dos brometos **18** sob condições reacionais simples e brandas, em curtos tempos, com bons rendimentos e diastereosseletividade. Esse método consiste no tratamento dos adutos de MBH **4** com brometo de lítio e ácido sulfúrico concentrado em acetonitrila como solvente (Esquema 6).^[30] A vantagem desse método é evitar o uso de compostos tóxicos como ácido bromídrico e diclorometano, além de menores tempos reacionais.



Esquema 6. Método desenvolvido por Ferreira e colaboradores para preparação dos brometos **18**.^[30]

Os brometos alílicos **18** têm sido utilizados como blocos de construção versáteis em síntese orgânica para preparação de importantes compostos, como na síntese de produtos naturais,^[31, 32] de heterociclos^[33, 34] e de moléculas biologicamente ativas. Os brometos **18** possuem três centros eletrofílicos que podem ser explorados em reações de substituição nucleofílica (S_N2 , S_N2' e $S_Nacilica$) e de adição de Michael (adição 1,4), como indicado na Figura 1.

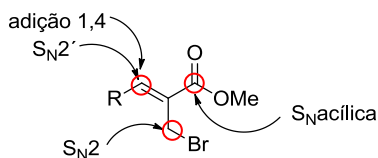
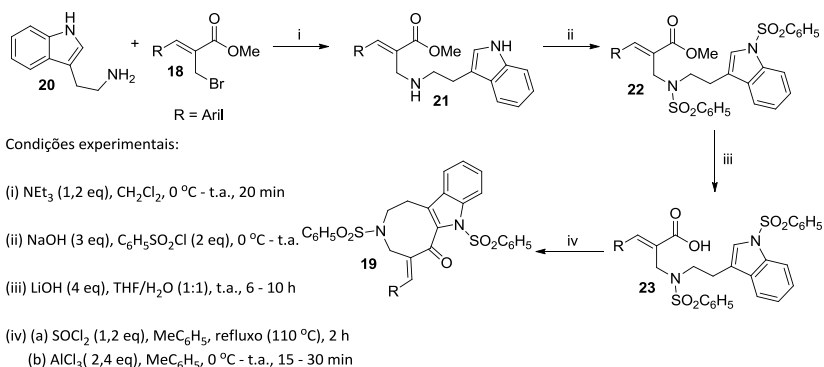


Figura 1. Centros eletrofílicos dos brometos alílicos **18**.

Os diferentes centros eletrofílicos dos brometos **18** podem ser utilizados na preparação de compostos heterocíclicos como reportado por Batra e colaboradores.^[35] Nesse trabalho foram sintetizados os indóis azocinos **19** em quatro etapas reacionais partindo-se dos brometos alílicos **18** (Esquema 7). Primeiramente foi realizada uma reação de substituição entre o brometo **18** e a amina **20**, formando o intermediário

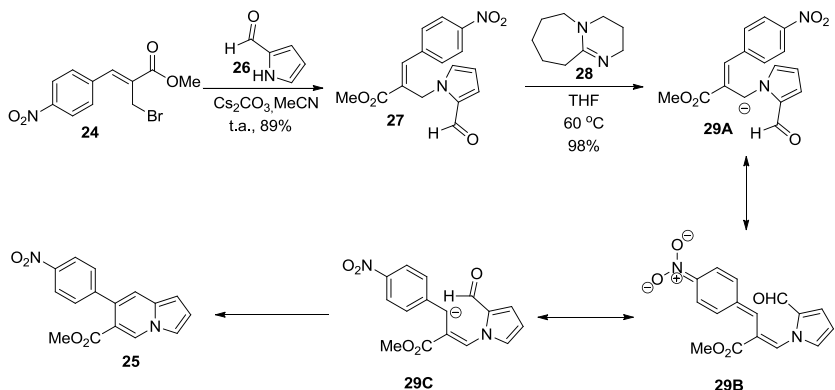
21. Em seguida, houve a proteção dos grupos amino utilizando cloreto de fenilsulfonila gerando **22**, seguida da hidrólise do grupo carboxilato com hidróxido de lítio que formou o ácido carboxílico **23**. Por sua vez, o ácido **23** reage com cloreto de tionila para formar cloreto de acila, o qual foi tratado com cloreto de alumínio de maneira *one-pot*. Uma reação de acilação de Friedel-Crafts intramolecular fornece o produto indol azocino **19**.



Esquema 7. Síntese dos indóis azocinos **19** a partir dos brometos alílicos **18**.

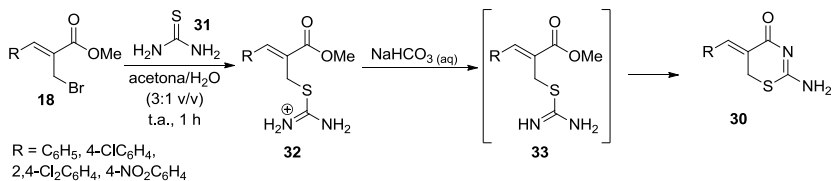
Utilizando o brometo alílico **24**, Kim e colaboradores reportaram a síntese da indolizina **25** (Esquema 8)^[36]: inicialmente ocorre uma reação de substituição entre o brometo **24** e o pirrol-2-carboxialdeído (**26**), na presença de carbonato de céscio em acetonitrila; essa reação de substituição conduz à formação do intermediário **27**, que por sua vez é tratado com 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, **28**) em THF gerando o ânion **29**, estabilizado pelo grupo retirador de

elétrons; posterior reação de condensação aldólica intramolecular forma o produto **25**.



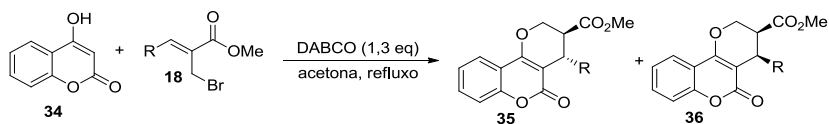
Esquema 8. Síntese da indolizina **25** a partir do brometo alílico **24**.

Sá e colaboradores sintetizaram as tiazinonas **30** a partir da reação dos brometos alílicos **18** com tiouréia (**31**).^[34] Inicialmente formam-se os sais de isotiurônio **32** (Esquema 9), em seguida, os mesmos são tratados com solução de hidrogenocarbonato de sódio e geram os intermediários **33** que conduzem à formação das tiazinonas **30**.



Esquema 9. Método de Sá e colaboradores para síntese das tiazinonas **30** a partir dos brometos **18**.

Outro exemplo da aplicação dos brometos alílicos **18** na síntese de heterociclos é descrito no trabalho de Ge e colaboradores,^[37] no qual os brometos **18** reagem com a cumarina **34** para formar os diastereoisômeros das pirano[3,2-*c*]cumarinas **35** e **36** (Esquema 10). Inicialmente, os brometos **18** reagem com DABCO via reação S_N2 formando um sal de amônio *in situ* como intermediário e este, por sua vez reage com a 4-hidroxycumarina via S_N2'. Uma reação de adição de Michael intramolecular conduz aos produtos diastereoisoméricos **35** e **36**.



Esquema 10. Síntese das pirano[3,2-*c*]cumarinas **35** e **36** a partir dos brometos alílicos **18**.

2.3. Lactonas

Lactonas são ésteres cíclicos de ampla ocorrência natural, sendo as de 5 e 6 membros mais abundantes na natureza.^[38] O fragmento do anel lactônico possui muitas fontes naturais, estando presente nas mais variadas estruturas químicas, com o tamanho do anel variando de 4 a 60 membros.^[39]

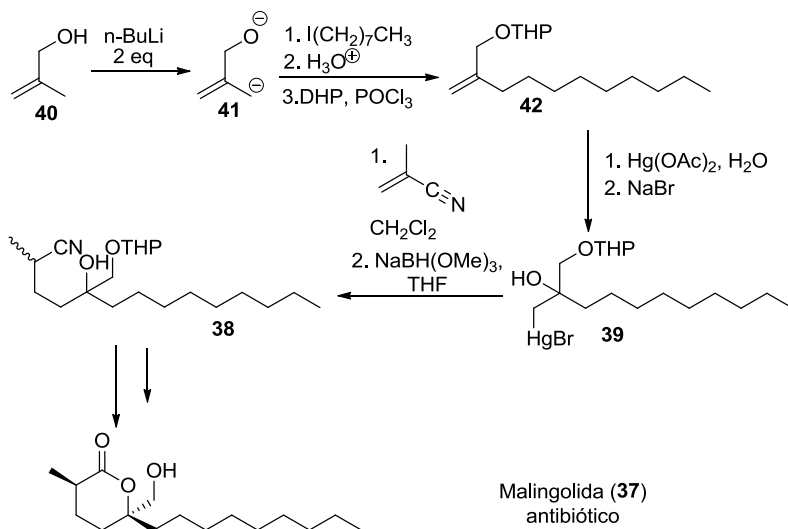
Muitas moléculas de origem natural ou sintética que possuem o anel lactônico apresentam atividades biológicas desejáveis^[40,41] e geralmente esse anel é crucial para essas atividades. Há lactonas que apresentam atividades anticâncer,^[42,43] antimalárica,^[44] antibacteriana,^[45] entre outras. Devido ao largo espectro de atividades biológicas das lactonas, as mesmas são amplamente empregadas na indústria farmacêutica, e medicamentos já disponíveis ou em fase de teste possuem o anel lactônico em sua estrutura.^[39]

Algumas lactonas são utilizadas como perfumes ou fragrâncias de alimentos devido ao seu odor característico,^[46] e o anel lactônico também está presente em compostos utilizados como intermediários sintéticos.^[47-50] Lactonas substituídas podem apresentar centros estereogênicos importantes para síntese assimétrica e muitas vezes determinantes para atividade biológica.

As lactonas de ocorrência natural de maior abundância são as γ -lactonas, porém as δ -lactonas também estão presentes em um número significativo de produtos naturais e compostos bioativos, sendo um alvo comum de estudos sintéticos e biológicos.^[38, 42, 51-54]

Kozikowski e colaboradores^[55] reportaram a síntese de δ -lactonas (Esquema 11), como o antibiótico malingolida (**37**), a partir da ciclização da δ -hidroxinitrila **38**, obtida pela reação do mercurial **39** com metacrilonitrila em diclorometano, seguida pela adição de trimetóxi borohidreto de sódio em tetrahidrofurano. A preparação do mercurial **39**

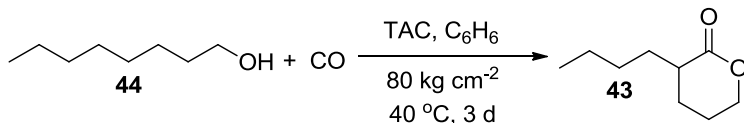
foi realizada em 3 etapas: inicialmente o 2-metil-2-propen-1-ol (**40**) foi tratado com *n*-butillítio, levando a formação do diânion **41** que após reação com o 1-iodooctano e proteção do grupo hidroxil com tetrahidropiranil éter formou o alceno **42**; finalmente o alceno **42** sofreu uma reação de hidroxil mercuração gerando o mercurial **39**.



Esquema 11. Rota para formação da δ -hidróxi nitrila **38**, precursora de δ -lactonas.

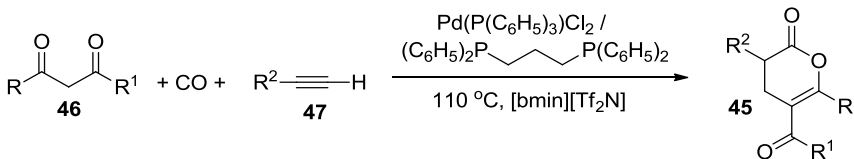
Utilizando álcoois saturados, monóxido de carbono sob pressão e tetracetato de chumbo (TAC) em benzeno, Tsunoi e colaboradores^[56] sintetizaram δ -lactonas monossustituídas e dissustituídas com grupos alquil, além de uma δ -lactona 1,2-dissustituída e uma δ -lactona 1,2,2-trissustituída ligadas a sistemas carbocíclicos saturados. No Esquema

12 está ilustrado o exemplo da preparação da δ -lactona **43** partindo-se do octanol (**44**).



Esquema 12. Preparação da δ -lactona **33** pelo método de Tsunoi.^[56]

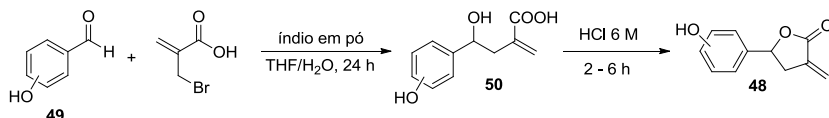
Os métodos de Kozikowski^[55] e Tsunoi^[56] empregam compostos de elevada toxicidade, por exemplo, diacetato de mercúrio, benzeno como solvente e TAC como oxidante. Novos métodos para preparação de δ -lactonas que evitam o uso dessas e outras espécies tóxicas vêm sendo desenvolvidos. Li e colaboradores^[57] descrevem a preparação das δ -lactonas- γ,δ -insaturadas **45** via reação de acoplamento tricompente catalisado por paládio, utilizando monóxido de carbono, 1,3-dicetonas **46** e alcinos terminais **47** em líquido iônico (Esquema 13).



Esquema 13. Síntese das lactonas **45** pelo método de Li e colaboradores.^[57]

Recentemente, Zhang e colaboradores^[58] reportaram a síntese das α -metileno- γ -lactonas **48** utilizando os aldeídos **49** e o ácido 2-bromometil-2-propenóico, análogo do brometo alílico **18** (R = H), na presença de índio em pó em THF e água, via reação de Barbier que

conduz aos intermediários α -metileno- γ -aril- γ -hidroxicarboxilatos **50**. Após isolados, esses intermediários são tratados com ácido clorídrico e sofrem ciclização formando as γ -lactonas **48** (Esquema 14).



Esquema 14. Síntese das α -metileno- γ -lactonas pelo método de Zhang e colaboradores.^[58]

As estruturas das α -metileno- γ -lactonas **51** estão presentes numa série de compostos de origem natural e sintética que apresentam largo espectro de atividades biológicas.^[59, 60] Já as α -metileno- δ -lactonas **52** foram menos estudadas com relação a sua bioatividade e síntese. No entanto, algumas α -metileno- δ -lactonas de origem natural, como a crassina (**53**), a artemisanina (**54**) e a α -metileno- δ -lactona esteroidal **55**, foram isoladas e submetidas a testes biológicos.^[59] A crassina (**53**) apresentou atividade contra células KB em ensaios *in vitro* e o seu acetato **56** apresentou atividade antibiótica.^[61] A artemisanina (**54**) exibiu moderada atividade antimalárica e auxiliou no desenvolvimento de potentes agentes antimaláricos^[44] (Figura 2).

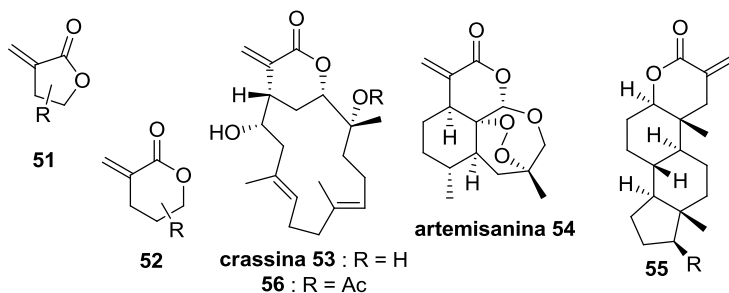


Figura 2. Estruturas de α -metileno- γ e δ -lactonas.

Os compostos biologicamente ativos ilustrados na Figura 2 apresentam variadas estruturas, mas todos possuem em comum uma dupla ligação exocíclica (carbono α) conjugada ao grupo carboxilato do anel lactônico. Estudos com α -metileno- γ -lactonas mostraram que compostos que apresentam esse fragmento atuam como aceptores de Michael e reagem com bionucleófilos, principalmente com grupos tióis de resíduos de cisteína (**57**) presentes em enzimas e outras proteínas ou com glutathione livre (**58**) no meio intracelular (Figura 3).^[62-64] Compostos que possuem em sua estrutura o fragmento α -metileno- δ -lactona também têm apresentado atividades biológicas desejáveis, e isso estimula o desenvolvimento de novos métodos sintéticos para essa classe.^[64, 65]

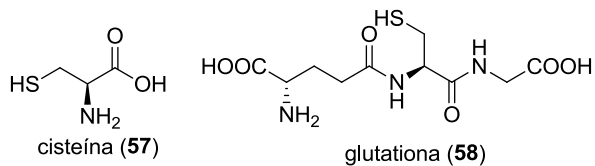
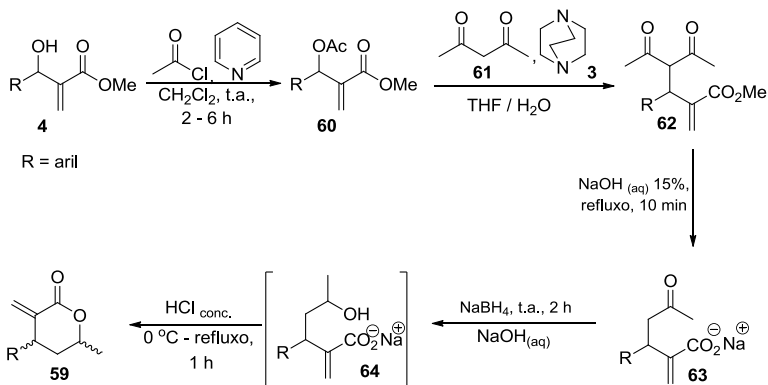


Figura 3. Estrutura do aminoácido cisteína (57) e do peptídeo glutationa (58).

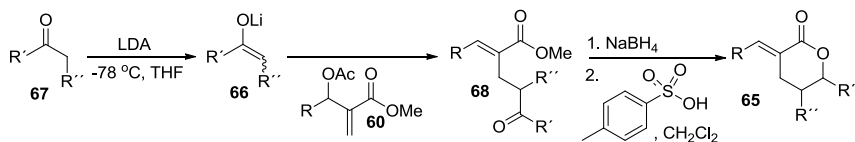
Batra e colaboradores^[66] desenvolveram a síntese das α -metileno- δ -lactonas- β -aril- δ -metil dissustituídas **59** utilizando os acetatos alílicos **60** (Esquema 15), derivados dos adutos de MBH **4**. Com os acetatos **60** realizou-se a alilação da acetilacetona (**61**) na presença de DABCO (**3**) em THF e água, levando aos diceto ésteres **62**. Com a adição de solução de hidróxido de sódio e aquecimento do meio reacional sob refluxo ocorre a hidrólise e desacetilação de **62** formando os δ -ceto carboxilatos **63**. Em seguida, os intermediários **63** foram reduzidos com boroidreto de sódio à temperatura ambiente gerando os δ -hidroxicarboxilatos **64** *in situ*; e ocorre a ciclização e formação das δ -lactonas **59** após a acidificação e aquecimento do meio reacional.



Esquema 15. Método de Batra e colaboradores para síntese das lactonas **59**.

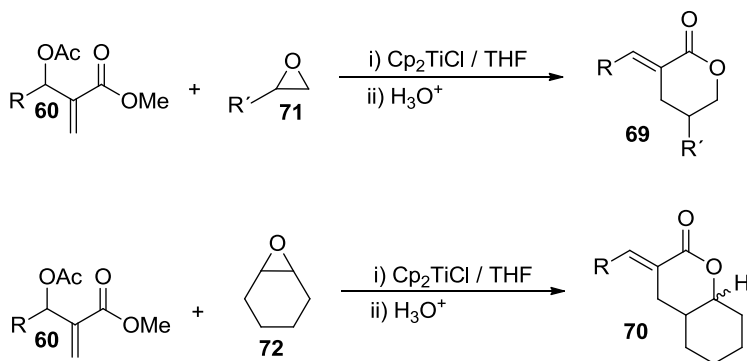
Utilizando os acetatos **60**, Ramachandran e Bhattacharyya^[67] reportaram a síntese de α -alquilideno e α -arilideno δ -lactonas δ -monossustituídas ou γ,δ -dissustituídas **65**. Nesse caso a regioseletividade na etapa de alilação foi oposta a do método de Batra, com a adição do nucleófilo por uma reação S_N2' e não S_N2 (Esquema 16). Os nucleófilos utilizados foram os enolatos de lítio **66** formados a partir do tratamento das cetonas **67** com diisopropilamido de lítio (LDA). A reação S_N2' entre os enolatos **66** e os acetatos **60** conduziu à formação dos α -metileno- δ -cetoésteres **68** com estereoquímica predominante *E*. Aos ésteres **68** adicionou-se boroidreto de sódio e, em seguida, ácido *para*-toluenossulfônico para obtenção das α -alquilideno- δ -lactonas e α -arilideno- δ -lactonas **65** com estereoquímica majoritária *E*. Para os compostos **65** dissustituídos a diastereosseletividade variou

entre alta e baixa, mostrando-se fortemente dependente dos substituintes.



Esquema 16. Método de Ramachandran e Bhattacharyya para síntese das lactonas **49**.^[67]

A síntese das α -metileno ou α -arilideno δ -lactonas **69** e **70** foi realizada por Roy e colaboradores.^[68] Esse método (Esquema 17) consiste no tratamento dos epóxidos **71** e **72** com cloreto de titanoceno(III) formando espécies radiculares que reagiram com os acetatos alílicos **60**. Em seguida, ocorre a lactonização e se formam os produtos **69** e **70**.



Esquema 17. Síntese das lactonas **69** e **70** pelo método de Roy e colaboradores.^[68]

2.4. 2-Piridinonas

O fragmento 2-piridinona está presente em uma variedade de moléculas de origem natural, ^[69-72] bem como em diversos compostos bioativos como a ricina (**73**) e a fusaricida (**74**) (Figura 4).^[73-75]

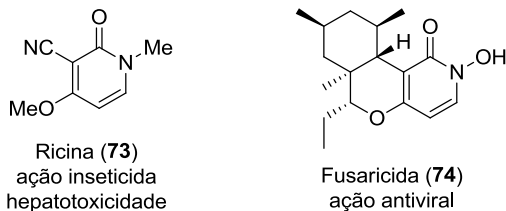
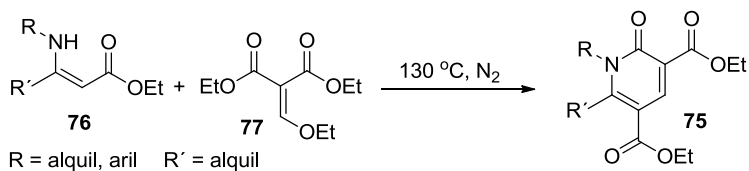


Figura 4. Moléculas bioativas que possuem o fragmento 2-piridinona.

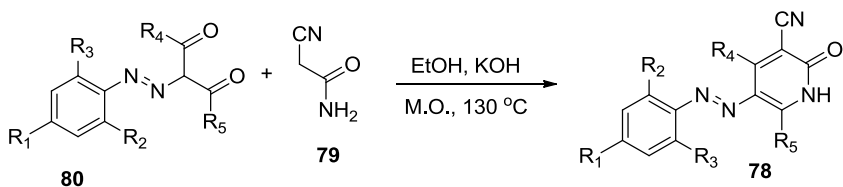
Além disso, as 2-piridinonas também têm aplicações em síntese orgânica, sendo utilizadas como blocos de construção.^[72, 76] Diferentes rotas sintéticas para a preparação de piridinonas foram reportadas: a partir de outros heterociclos aromáticos^[77, 78] e a partir de compostos acíclicos que ciclizam pela formação de ligação carbono-carbono,^[79] ou carbono-nitrogênio,^[80] entre outros.

Zhao e colaboradores^[81] desenvolveram um método simples que dispensa o uso de solventes e catalisadores para a síntese das 2-piridinonas-1,3,5,6-tetrassubstituídas **75** que envolve a reação das enaminas **76** com o etoximetileno malonato **77** sob aquecimento e atmosfera inerte (Esquema 18).



Esquema 18. Preparação das 2-piridinonas **75** pelo método de Zhao e colaboradores.^[81]

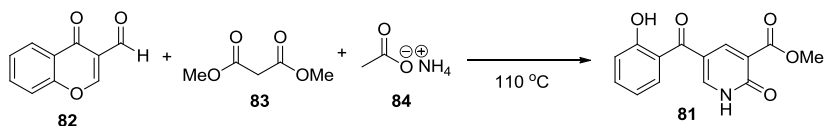
Utilizando aquecimento por micro-ondas, Mijin e colaboradores sintetizaram as 3-ciano-5-azofenil-4,6-dimetil-2-piridinonas e 3-ciano-5-azofenil-4,6-difenil-2-piridinonas **78**.^[82] Esses compostos são usados como corantes e foram obtidos a partir da reação de α -ciano etanamida (**79**) com os compostos α -azofenil- β -dicarbonilados **80** em etanol, na presença de hidróxido de potássio (Esquema 19). Os produtos 4,6-dimetil substituídos **78** foram obtidos em excelentes rendimentos (quase quantitativos), enquanto os 4,6-difenil substituídos apresentaram rendimentos bons (72 – 83%).



Esquema 19. Síntese dos corantes 2-piridinonas **78**.

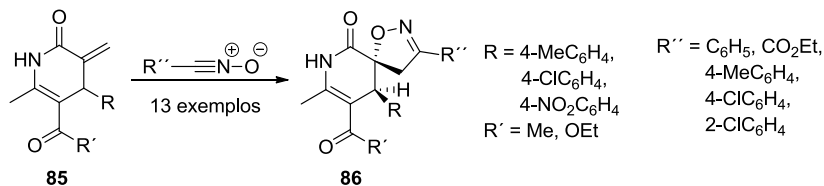
Recentemente, Lee e colaboradores reportaram a síntese das 2-piridinonas 3,5-dissubstituídas **81** aplicando uma reação tricomponente que envolve o 4-oxo-4H-cromeno-3-carbaldeído (e derivados) **82**, o malonato de metila (**83**) e acetato de amônio (**84**).^[83] A reação progrediu

suavemente sob aquecimento a 110 °C, na ausência de solventes e catalisadores, e os produtos foram obtidos em uma hora em rendimentos bons a moderados. O exemplo da formação da 5-carbo(2-hidroxifenil)-3-carbometoxi-2-piridinona **81** é descrito no Esquema 20.



Esquema 20. Síntese da 2-piridinonas **81** pelo método de Lee e colaboradores.

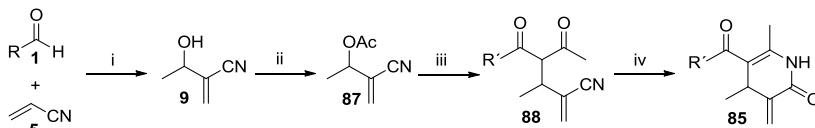
Batra e colaboradores^[84] utilizaram derivados das 3-metileno-2-piridinonas **85** na síntese de 2-piridinonas espiro isoxazolinas substituídas **86**. Para isso realizou-se uma reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a 2-piridinona **85** e óxido de benzonitrila, e apesar da possível formação de dois regioisômeros, a reação se mostrou regioseletiva e apenas a dupla ligação exocíclica (grupo metileno) atuou como dipolarófilo (Esquema 21).



Esquema 21. Síntese das 2-piridinonas espiro isoxazolinas **86**.

Por sua vez, as 3-metileno-2-piridinonas **85** foram preparadas a partir das α -metileno- β -hidroxinitrilas **9** (Esquema 22), que foram transformados nos seus acetatos **87**. Posteriormente, aos acetatos **87**

foram adicionados enolatos de compostos dicarbonilados via S_N2 gerando os intermediários **88** os quais são precursores das 2-piridinonas **85** após serem tratados com ácido trifluoroacético e ácido sulfúrico.^[84]



condições experimentais: (i) DABCO, t.a., 0,5 - 15 h; (ii) AcCl, piridina, CH₂Cl₂, 0 °C - t.a., 3 h; (iii) DABCO, R'COCH₂COCH₃, THF/H₂O (1:1 v/v), t.a., 2 h; (iv) ATF/H₂SO₄ (4:1 v/v), t.a., 5 min.

Esquema 22. Síntese das 2-piridinonas **85** a partir da reação de MBH.

3. Justificativa

Os adutos de MBH são substratos obtidos de maneira simples e vêm sendo empregados como precursores de moléculas de elevada complexidade, sendo assim, são compostos de alta relevância em síntese orgânica. A conversão dos adutos de MBH em derivados mais reativos, como os brometos alílicos, para a síntese de moléculas de interesse científico e tecnológico também tem sido explorada, principalmente na preparação de heterociclos.

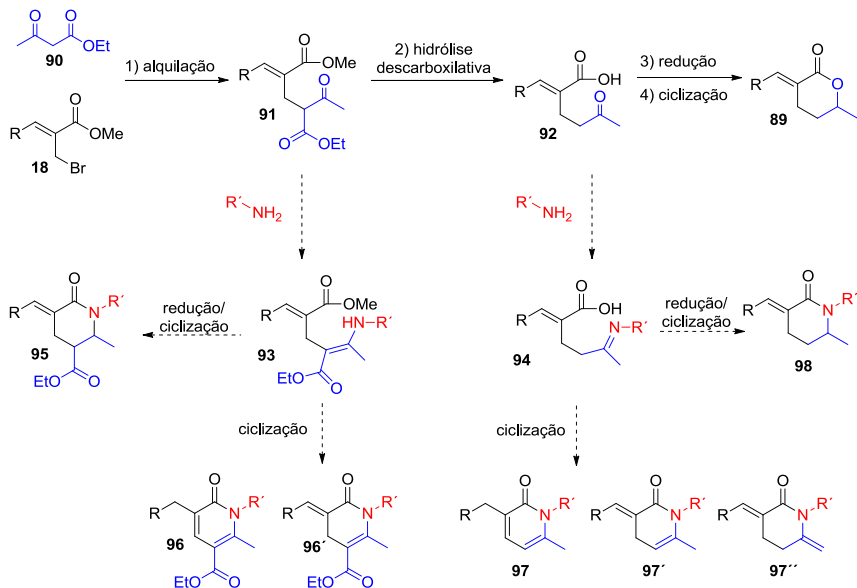
A pesquisa relacionada à síntese de compostos heterocíclicos é de elevada importância devido à ampla aplicabilidade desses compostos, principalmente em química medicinal. No contexto da química verde, busca-se obter heterociclos em condições simples, utilizando substâncias de baixa toxicidade e com eficiência energética.

Dentre os heterociclos, δ -lactonas e 2-piridinonas são importantes classes que apresentam ampla ocorrência natural e muitas vezes exibem bioatividade.^[64,74] A busca por novas rotas sintéticas eficientes (seletivas e sustentáveis) para obtenção desses compostos ainda é necessária devido a importância biológica e potencial aplicabilidade dessas moléculas.

4. Objetivos

Dando continuidade a trabalhos anteriores,^[11] pretende-se realizar a síntese *one-pot* de α -arilideno e α -alquilideno δ -lactonas, bem como estabelecer método correlato para síntese de N-heterociclos.

Este trabalho tem como objetivo aplicar o método *one-pot* com aquecimento por radiação de micro-ondas para síntese de α -arilideno e α -alquilideno δ -lactonas **89**, a partir de diversos brometos alílicos **18** e acetoacetato de etila (**90**), em uma sequência de quatro etapas reacionais: alquilação, hidrólise descarboxilativa, redução e ciclização (Esquema 23). Também será estudada a reatividade dos intermediários cetodíésteres **91** e cetoácidos **92** frente a aminas, afim de se obter os intermediários enaminoésteres **93** e/ou iminas **94**, que são potenciais precursores dos N-heterociclos **95**, **96**, **97**, e **98**.



Esquema 23. Proposta para síntese das δ -lactonas **89** e possível rota para síntese dos heterociclos nitrogenados **95**, **96**, **97**, e **98**.

Os objetivos específicos desse trabalho são descritos a seguir:

- preparar os α -metileno- β -hidroxiésteres **4** a partir dos aldeídos **1** e acrilato de metila (**2**);
- preparar os brometos alílicos **18** a partir dos α -metileno- β -hidroxiésteres **4**;
- sintetizar as δ -lactonas **89** a partir dos brometos **18** e encaminhá-las para testes biológicos, principalmente para estudos relacionados à atividade antifúngica;

- utilizar outros compostos dicarbonilados, em substituição ao acetoacetato de etila (**90**), para variar o substituinte na posição δ das δ -lactonas e/ou introduzir substituinte na posição γ ;
- preparar os cetodiésteres **91** e os cetoácidos **92** para reações de condensação com aminas visando obter os intermediários **93** e **94**, possíveis precursores de N-heterociclos.

5. Resultados e discussão

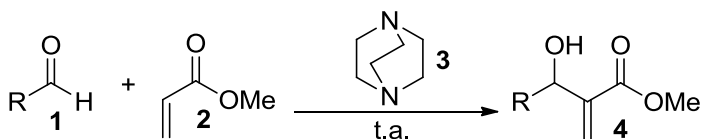
A síntese das α -arilideno e α -alquilideno δ -lactonas **89** foi realizada em quatro etapas (alquilação, hidrólise descarboxilativa, redução e ciclização) com aquecimento por radiação de micro-ondas e de maneira *one-pot* (Esquema 23). Também foi desenvolvido método correlato para síntese de α -arilideno- δ -lactonas- δ -etil substituídas e de 2-piridinonas. Os brometos alílicos **18**, utilizados como material de partida, foram preparados a partir dos α -metileno- β -hidroxiésteres **4**, conforme apresentado a seguir.

5.1. Preparação dos α -metileno- β -hidroxiésteres **4**

Os α -metileno- β -hidroxiésteres **4** foram preparados pela reação de MBH entre os aldeídos **1** e acrilato de metila (**2**), catalisada por DABCO (**3**) (Tabela 1). Os adutos de MBH **4** foram obtidos após

purificação por cromatografia em coluna de sílica gel e sua preparação envolveu condições reacionais simples e brandas: foi realizada a temperatura ambiente, na ausência de solvente e se utilizou substratos de fácil acesso.

Tabela 1. Preparação dos adutos de MBH 4.



Entrada	Produto	R	Tempo	Rendimento
1	4a	C ₆ H ₅	8	75
2	4b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	21	67
3	4c	4-ClC ₆ H ₄	8	93
4	4h	4-FC ₆ H ₄	5	86
5	4i	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	28	62

a) Rendimentos obtidos após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1, v/v).

Como aspecto negativo dessa reação pode-se citar os longos tempos reacionais que variaram de 5 até 28 dias (Tabela 1). Como já conhecido na literatura,^[7] aldeídos aromáticos substituídos com grupos doadores de elétrons (Entradas 2 e 5) apresentaram tempos reacionais maiores, pois seus carbonos carbonílicos são menos eletrofílicos, uma vez que apresentam maior densidade eletrônica. Em contrapartida, o tempo reacional foi menor para o aldeído aromático **1h** (Entrada 4) com

substituinte retirador de elétrons, pois seu carbono carbonílico apresenta menor densidade eletrônica e, portanto, maior eletrofilicidade.

Analisando os espectros de RMN de ^1H dos α -metileno- β -hidroxiésteres **4** se verificou a presença de sinais comuns entre os mesmos. Para ilustrar esse padrão, na Figura 5 é apresentado o espectro de RMN de ^1H do 3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (**4c**): o sinal dos hidrogênios metoxílicos (OCH_3) corresponde a um singlete em 3,70 ppm, o do hidrogênio carbinólico (CH-OH) a um singlete em 5,49 ppm e os sinais dos hidrogênios ligados ao carbono olefínico ($=\text{CH}_2$) correspondem a dois singletos em 5,89 e 6,34 ppm.

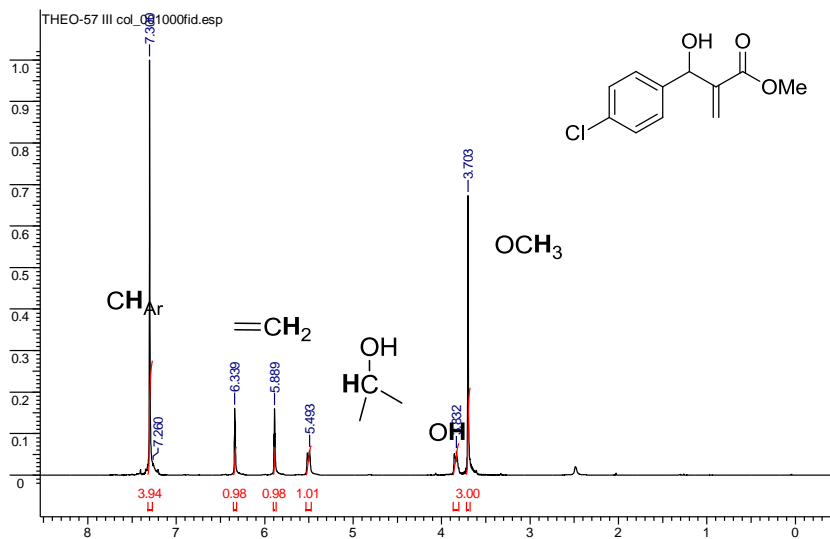


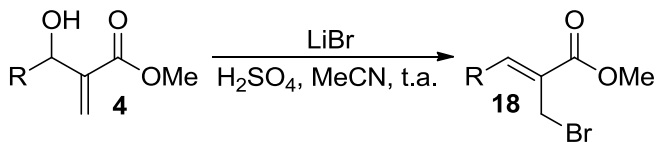
Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-2-metilenopropanoato de metila (**4d**).

Os α -metileno- β -hidroxiésteres **4** também apresentaram sinais comuns nos espectros de RMN de ^{13}C : os deslocamentos químicos dos carbonos metoxílicos (OCH_3) variaram entre 51,5-52,0 ppm, os dos carbonos carbinólicos (CH-OH) entre 70,5-72,5 ppm, os dos carbonos olefínicos terminais ($=\text{CH}_2$) entre 125,0-127,0 ppm, os dos carbonos α ao grupo éster ($\text{C}=\text{CH}_2$) entre 140,5-143,5 ppm e os deslocamentos químicos dos carbonos carbonílicos ($\text{C}=\text{O}$) variaram entre 166,0-167,0 ppm.

5.2. Preparação dos brometos alílicos **18**

Os brometos alílicos **18** foram preparados pela reação dos álcoois **4** com brometo de lítio e ácido sulfúrico em acetonitrila, como descrito por nosso grupo de pesquisa (Tabela 2).^[30] Os brometos **18** foram obtidos em altos rendimentos sob condições reacionais simples e brandas, com estereoquímica definida Z e seus dados espectroscópicos foram compatíveis aos encontrados na literatura.^[11]

Tabela 2. Preparação dos brometos alílicos **18**.



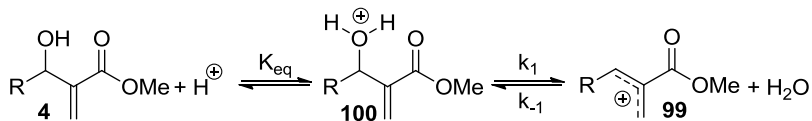
Entrada	Produto	R	Tempo	Método ^a	Rendimento
1	18a	C ₆ H ₅	1	A	88
2	18b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	0,5	A	90
3	18c	4-ClC ₆ H ₄	2	A	80
4	18d	2-ClC ₆ H ₄	4	A	70
5	18h	4-FC ₆ H ₄	1	B	78
6	18i	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	0,5	A	70

a) Método A: 2,0 equiv de LiBr, 2,5 equiv de H₂SO₄; Método B: 4,0 equiv de LiBr, 5,0 equiv de H₂SO₄.

b) Rendimentos obtidos após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1, v/v).

Sá, Domingos e colaboradores estudaram o mecanismo de reações de substituição nucleofílica de álcoois **4** em meio ácido, e obtiveram evidências de que a etapa determinante na velocidade da reação envolve a formação de um intermediário carbocátion alílico **99**, após eliminação de água pelo álcool protonado **100** (Esquema 24).^[85] Nas reações envolvendo os adutos **4** com substituintes doadores de elétrons, o estado de transição (carga parcial positiva) para formação do carbocátion **99** é estabilizado pela carga negativa dos elétrons e a energia de ativação para formação do mesmo diminui. Substituintes com grupos retiradores de elétrons desestabilizam o estado de transição que conduz ao carbocátion **99**, aumentando a energia de ativação para sua formação. Para a preparação do brometo **18h** utilizou-se maior excesso

de brometo de lítio e ácido sulfúrico (Método B) a fim de se obter rendimento e tempo reacional adequados.



Esquema 24. Formação do carbocátion **99** em reações de substituição do álcool **4** em meio ácido.

A estereosseletividade *Z* observada para os brometos **18** deve-se à maior estabilidade do isômero *Z* em relação ao *E* (favorecido termodinamicamente), bem como a efeitos estéricos e eletrônicos, e é comprovada no espectro de RMN de ^1H (Figura 6) pelo sinal do hidrogênio vinílico (=CH): um singlete com deslocamento químico na faixa de 7,50-8,00 ppm, característico do hidrogênio β -vinílico *cis* a carbonila do éster quando R é um grupo aril; se o hidrogênio estivesse na posição *trans* a carbonila do éster apresentaria deslocamento químico entre 6,50-7,00 ppm (R = aril). O hidrogênio na posição *cis* apresenta maior desblindagem devido à anisotropia diamagnética, uma vez que o próton está alinhado com o campo magnético gerado pelos elétrons π da carbonila.^[24]

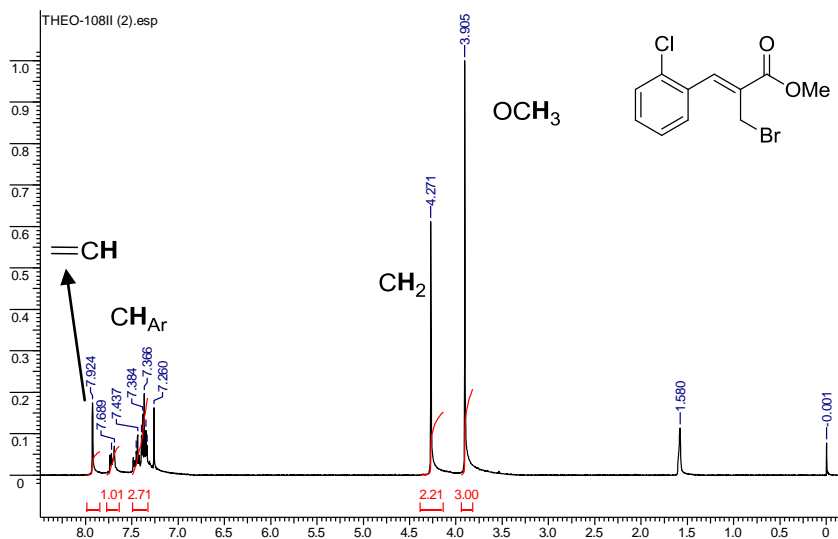


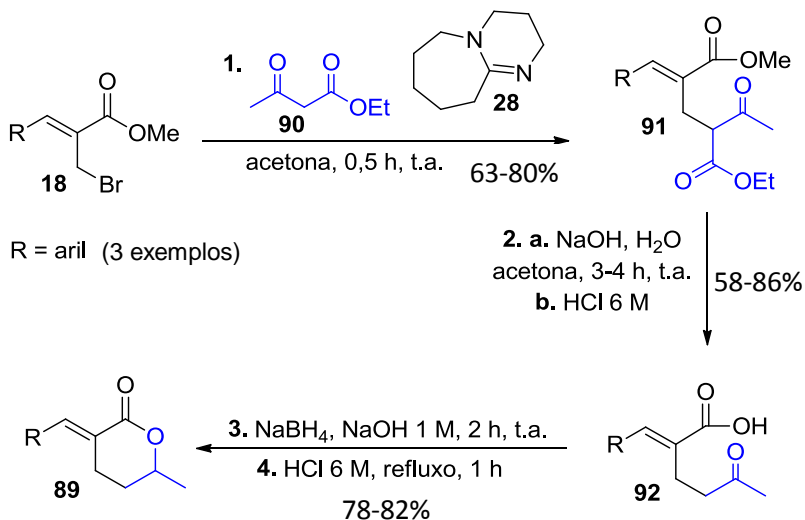
Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 2-bromometil-3-(2-clorofenil)-2-propenoato de metila (**18d**).

Outros sinais de RMN de ^1H característicos dos brometos alílicos **18** correspondem aos singletos relativos aos hidrogênios do grupo metilênico ligado ao bromo (Br-CH_2) na região 4,20-4,45 ppm e à metoxila do éster (OCH_3) entre 3,80-3,90 ppm (Figura 4). Nos espectros de RMN de ^{13}C dos brometos **18** se constatou o sinal do carbono do grupo metileno ligado ao bromo (Br-CH_2) em 25,0-27,0 ppm e o sinal do carbono metoxílico (OCH_3) entre 52,0-52,6 ppm. Já o carbono vinílico na posição β ($=\text{CH}$) se encontra na região de 139,5-142,8 ppm, além dos sinais dos carbonos aromáticos e do carbono carbonílico.

5.3. Síntese *one-pot* das δ -lactonas **89**

5.3.1. Estudos preliminares

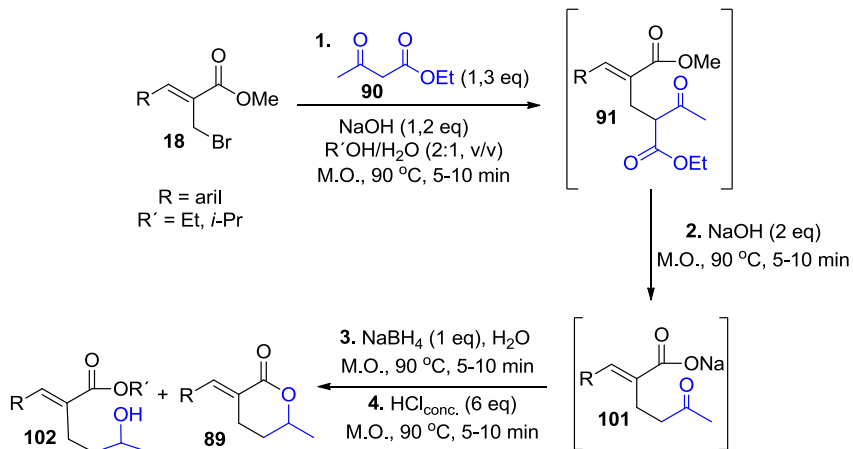
A importância biológica e sintética de uma série de lactonas^[62-68] estimula o desenvolvimento de métodos eficientes para síntese desses compostos. Nosso grupo de pesquisa desenvolveu um método para síntese das α -arilideno- δ -lactonas **89** a partir dos brometos alílicos **18** por uma rota que envolve quatro etapas reacionais: alquilação, hidrólise descarboxilativa, redução e ciclização (Esquema 25). Inicialmente, reagiu-se o brometo alílico **18** com acetoacetato de etila (**90**) na presença de DBU (**28**) em acetona como solvente, resultando no cetodiestér **91**. Na segunda etapa, **91** foi tratado com solução de hidróxido de sódio e após posterior acidificação do meio se obteve o cetoácido **92**. Na terceira etapa, **92** foi tratado com boroidreto de sódio em meio alcalino contendo hidróxido de sódio, seguido da adição de HCl 6 M (Etapa 4) para formar as α -arilideno- δ -lactonas **89**.^[86]



Esquema 25. Síntese das α -arilideno- δ -lactonas **89** a partir dos brometos alílicos **18**.^[86]

Em trabalho subsequente, Henrique e colaboradores desenvolveram a metodologia sintética *one-pot* da α -arilideno- δ -lactonas **89**,^[11] evitando-se seqüências de etapas de purificação e tratamento reacional. Para isso, utilizou-se hidróxido de sódio como base na primeira etapa, pois esse mesmo reagente é adicionado na etapa seguinte; eliminou-se a acidificação após a segunda etapa, assim como a adição de base na terceira etapa, uma vez que não há a necessidade de isolar o cetoácido **92a** (é formado o intermediário cetocarboxilato **101**). Dessa forma, na terceira etapa o boroidreto de sódio foi adicionado em um meio reacional básico; utilizou-se aquecimento por irradiação de micro-ondas, minimizando os tempos reacionais; e substituiu-se a acetona como solvente, pois a mesma consumiria o boroidreto de sódio

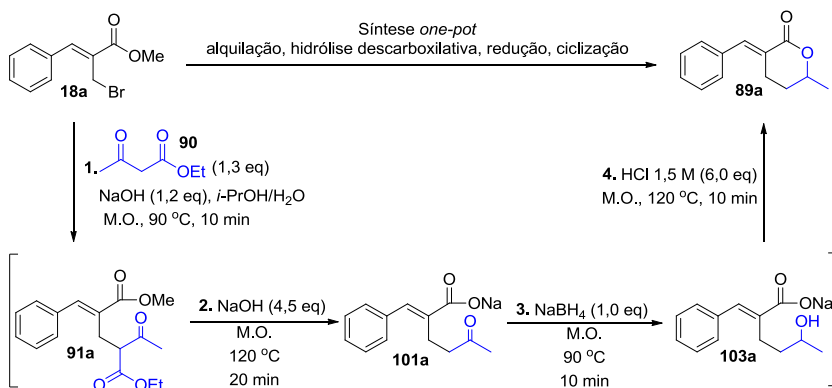
adicionado. A mistura de etanol/água foi adequada para solubilizar os compostos orgânicos e os sais, entretanto, além da formação das δ -lactonas **89**, também se observou a formação do subproduto hidroxiéster **102**, como resultado da abertura do anel lactônico promovida pelo ataque nucleofílico do etanol (Esquema 26).^[11]



Esquema 26. Síntese *one-pot* das α -arilideno- δ -lactonas **89** utilizando aquecimento por micro-ondas e a formação do subproduto **102**.^[11]

Buscando-se eliminar ou minimizar a formação do hidroxiéster **102** realizou-se uma série de reações testes para analisar a abertura do anel lactônico através de reações de transesterificação, aplicando álcoois menos nucleofílicos (com maior impedimento estérico) como *i*-PrOH e *t*-BuOH: utilizando *i*-PrOH a formação de **102** diminuiu consideravelmente, já com *t*-BuOH a formação do mesmo foi completamente suprimida. Apesar dos resultados favoráveis com o uso de *t*-BuOH, quando se utilizou esse solvente desde as primeiras etapas

sintéticas, a partir do brometo alílico **18**, as reações tornaram-se mais lentas e houve a formação de subproduto(s) não caracterizado(s). Então, a síntese *one-pot* da α -arilideno- δ -lactona **89a** foi realizada em *i*-PrOH/H₂O (1:1, v/v) como solvente, passando pelos intermediários **91a**, **101a** e **103a**, conforme as condições otimizadas descritas no Esquema 27.^[11]



Esquema 27. Síntese *one-pot* da δ -lactona **89a**.^[11]

5.3.2. Síntese das α -arilideno e α -alquilideno- δ -lactonas **89**

Nesse trabalho se expandiu o escopo da rota sintética para obtenção das δ -lactonas **89**, empregando-se uma série de brometos alílicos **18** como materiais de partida. Utilizando-se os parâmetros estabelecidos para a α -arilideno- δ -lactona **89a** estendeu-se o método para uma série de α -arilideno- δ -lactonas (Esquema 28, Tabela 3).

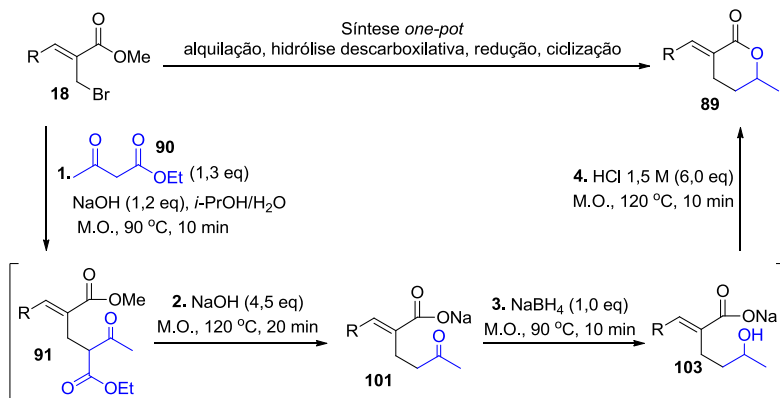
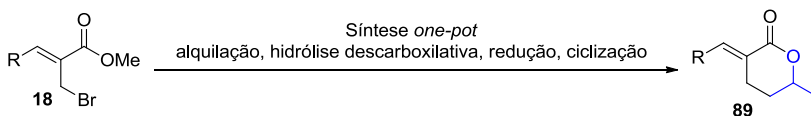


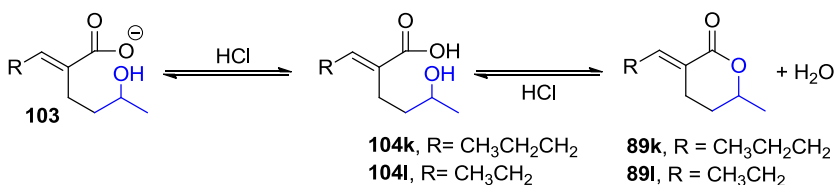
Tabela 3. *Síntese* das α -arilideno- δ -lactonas **89**.



Produto	R	Rendimento (%) ^a
89a	C ₆ H ₅	53
89b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	53
89c	4-ClC ₆ H ₄	54
89d	2-ClC ₆ H ₄	58
89e	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	55
89f	4-BrC ₆ H ₄	56
89g	2-BrC ₆ H ₄	62
89h	4-FC ₆ H ₄	34
89i	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	35
89j	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	41

a) Rendimentos obtidos após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1, v/v).

Foi possível aplicar o método para variados brometos alílicos **18** e comprovar sua versatilidade, uma vez que a síntese foi bem sucedida em todos os casos e não houve influência significativa dos substituintes R no andamento das reações. Entretanto, utilizando os brometos alílicos alquil substituídos houve a formação das respectivas δ -lactonas **89k** e **89l**, mas também foram detectados os subprodutos δ -hidroxi ácidos **104k** e **104l**. Os compostos **104** são formados a partir da acidificação dos hidroxicarboxilatos **103**, precursores das lactonas **89**, que não sofreram ciclização e/ou são produtos da abertura dos anéis lactônicos por reações de hidrólise ácida (Esquema 29).



Esquema 29. Equilíbrio entre δ -lactona **89** e δ -hidroxiácido **104**.

No espectro de RMN de ^1H apresentado na Figura 7 pode-se verificar a presença do δ -hidroxiácido **104k** e, em menor quantidade, da lactona **89k** (proporção **104k:89k** = 1:0,3): alguns sinais característicos de **104k** podem ser facilmente visualizados, como o tripleto em 6,91 ppm correspondente ao hidrogênio olefínico (=CH) e o sexteto com deslocamento químico de 3,76 ppm referente ao hidrogênio carbinólico (CH-OH).

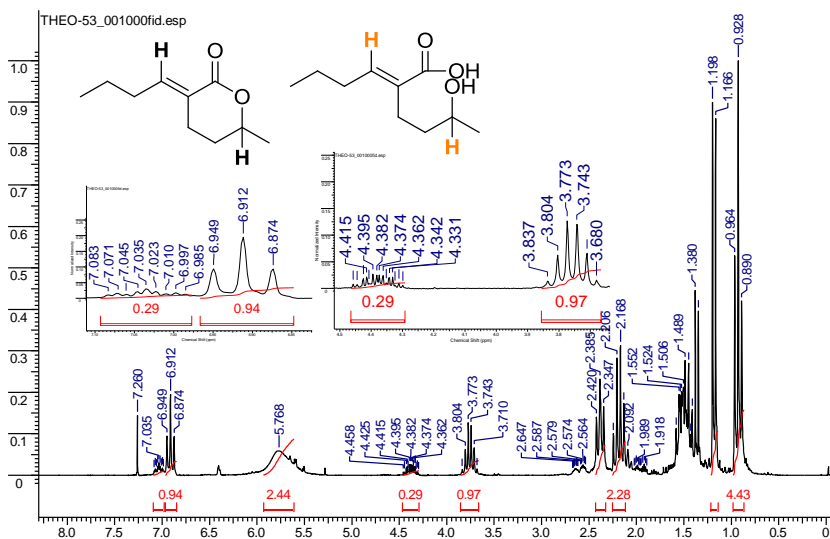
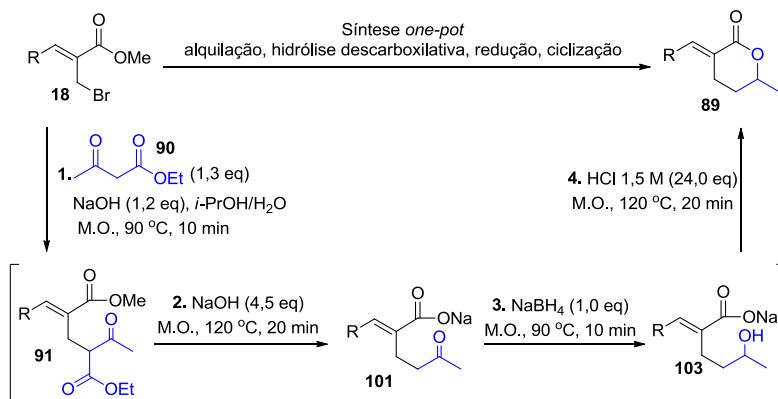


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da mistura de **104k** e **89k**.

Buscando favorecer a formação da δ -lactona (Esquema 29), à mistura contendo **89k** e **104k** se adicionou *i*-PrOH/ H_2O (1:1, v/v), 6,0 mmol de HCl 1,5 M (4 mL) e, em seguida, a solução resultante foi aquecida em reator de micro-ondas a 120 °C por 20 minutos. A proporção de **89k**:**104k** mudou de 0,3:1 para 6,4:1. Portanto, com a adição de ácido e o aumento do tempo reacional houve a conversão do δ -hidroxiácido **104k** para a δ -lactona **89k**.

Com este resultado, realizou-se a síntese *one-pot* da lactona **89k** a partir do brometo alílico **18k** evitando a presença de **104k** ao utilizar maior quantidade de HCl e aumentar o tempo na etapa de ciclização. Foram utilizados 4,0 mL de HCl 6,0 M, ao invés de 4,0 mL de HCl 1,5

M e o tempo aumentou de 10 minutos para 20 minutos (Esquema 30). Nestas condições, formou-se somente a α -alquilideno- δ -lactona **89k** (R = CH₃CH₂CH₂) e os mesmos parâmetros reacionais foram empregadas na síntese da δ -lactona **89l** (R = CH₃CH₂). Os rendimentos obtidos para as α -alquilideno- δ -lactonas **89** apresentaram a mesma ordem de grandeza dos rendimentos das α -arilideno- δ -lactonas **89** (Tabela 4).



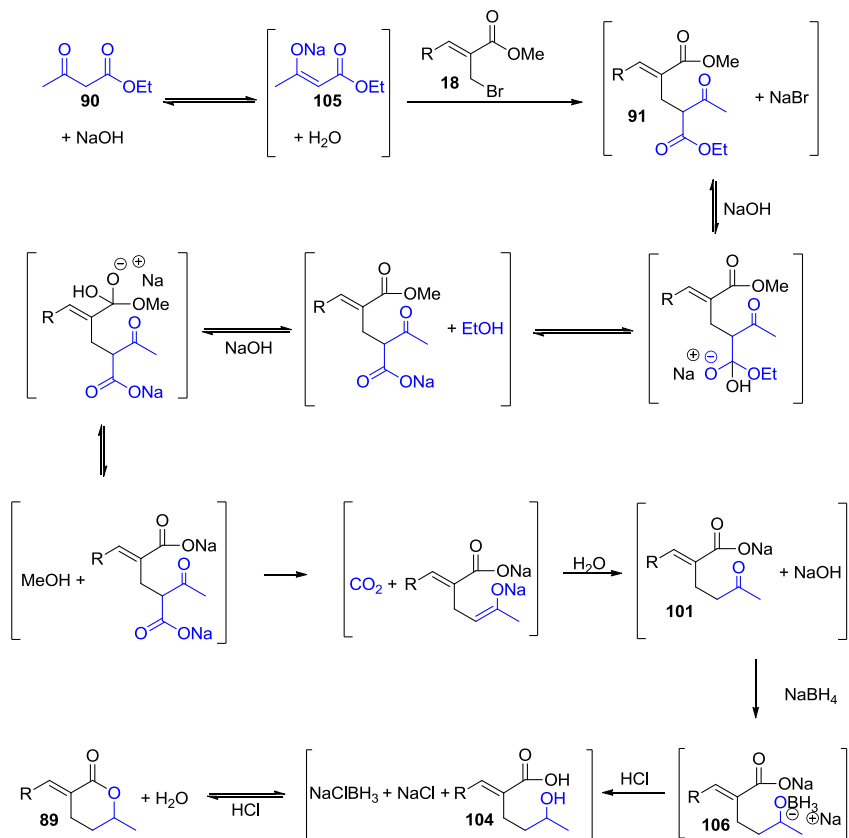
Esquema 30. Síntese *one-pot* das α -alquilideno- δ -lactonas **89**.

Tabela 4. Síntese das α -alquilideno- δ -lactonas **89**

Produto	R	Rendimento (%) ^a
89k	CH ₃ CH ₂ CH ₂	46
89l	CH ₃ CH ₂	52

- a) Rendimentos obtidos após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1, v/v).

O mecanismo simplificado proposto para formação das δ -lactonas **89** está apresentado no Esquema 31. Inicialmente o hidróxido de sódio atua como base e desprotona o hidrogênio ácido do acetoacetato de etila (**90**) formando o enolato de sódio **105**. Em seguida, o enolato **105** realiza um ataque nucleofílico no brometo alílico **18** para gerar o cetodiestéster **91**, via uma reação S_N2 . O hidróxido de sódio atua como um nucleófilo frente ao cetodiestéster **91** e após sucessivas reações de hidrólise e uma reação de descarboxilação é obtido o δ -cetocarboxilato **101**, que é reduzido com boroidreto de sódio formando o composto complexado com boro **106**. Após acidificação do meio forma-se o hidróxiácido **104** e sua ciclização conduz a lactona **89**.



Esquema 31. Mecanismo simplificado proposto para formação das δ -lactonas **89**.

A síntese *one-pot* das δ -lactonas **89** a partir dos brometos alílicos **18** foi realizada com sucesso para uma série de substratos, de maneira simples, rápida e eficiente, com o emprego de reagentes acessíveis e de baixa toxicidade. Os resíduos gerados no meio reacional são praticamente inócuos (água, dióxido de carbono, álcoois de baixo

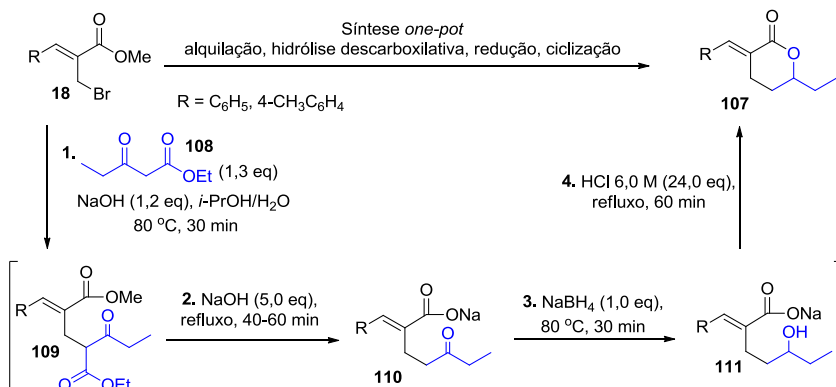
peso molecular e sais de sódio) e, como as sucessivas reações são realizadas em um único frasco reacional, sem a necessidade de se isolar os intermediários, há uma significativa redução na quantidade de resíduos gerados, uma vez que só realizou-se o tratamento reacional e purificação por cromatografia em coluna após a última etapa reacional.

O trabalho de síntese das δ -lactonas **89** foi publicado na revista *Synthesis* e neste momento, as lactonas preparadas sendo estudadas quanto a sua atividade antifúngica frente a diversos fungos filamentosos dermatofíticos e leveduras do gênero *Candida*, em colaboração com o grupo de pesquisa do professor Gustavo Silveira, do IQ-UFRGS.

5.4. Síntese das α -arilideno- δ -lactonas 107

Acredita-se que as atividades biológicas apresentadas pelas α -metileno e α -arilideno lactonas estejam relacionadas à presença da dupla ligação exocíclica (posição α do anel) conjugada a carbonila, uma vez que o carbono olefínico pode atuar como um acceptor de Michael e reagir com bionucleófilos.^[62-64] Devido à importância desse fragmento, na síntese das δ -lactonas **89** realizou-se variação estrutural justamente na posição α do anel lactônico, pelo uso de diversos brometos **18**. No entanto, substituindo-se o acetoacetato de etila (**90**) por outro β -cetoéster pode-se fazer modificações no substituinte da posição δ do anel das δ -lactonas. Dessa forma, as α -arilideno- δ -lactonas- δ -etil substituídas **107** foram preparadas substituindo-se **90** pelo propionilacetato de etila (**108**),

por rota sintética que passa pelos intermediários **109**, **110** e **111**, conforme as condições apresentadas no Esquema 32.



Esquema 32. Síntese das δ -lactonas **107** a partir dos brometos alílicos

18 e propionilacetato de etila (**108**).

As δ -lactonas **107** foram sintetizadas utilizando aquecimento convencional com banho de óleo (Esquema 31), devido a problemas técnicos do reator de micro-ondas durante o período desse estudo. Assim como para as δ -lactonas **89k** e **89l**, na etapa de ciclização 6 equivalentes de HCl foram insuficientes para conduzir aos produtos cíclicos. Portanto, na preparação das lactonas **107** utilizou-se uma maior quantidade de HCl (substituição de 4 mL de HCl 1,5 M por 4 mL de HCl 6,0 M) para promover a ciclização. Feito esse ajuste, as δ -lactonas **107** foram obtidas facilmente, com rendimentos semelhantes aos obtidos para as δ -lactonas **89** (Tabela 5).

Tabela 5. Síntese das δ -lactonas **107**.

Produto	R	Rendimento (%)^a
107a	C ₆ H ₅	58
107b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	60

- a) Rendimentos obtidos após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1, v/v).

Analisando o espectro de RMN de ¹H das δ -lactonas **107**, verificou-se sinais de alta complexidade. O sistema cíclico limita o arranjo espacial das moléculas **107** e os hidrogênios diastereotópicos do anel lactônico apresentam ambientes químicos distintos, de modo que possuem sinais diferentes e acoplam entre si. Na verdade, os sinais e acoplamentos de alta complexidade observados nos espectros RMN de ¹H das lactonas **107** ajudaram a confirmar sua estrutura, uma vez que um padrão semelhante foi observado para as lactonas **89**.^[11] O espectro de RMN de ¹H da lactona **107a** é apresentado na Figura 8.

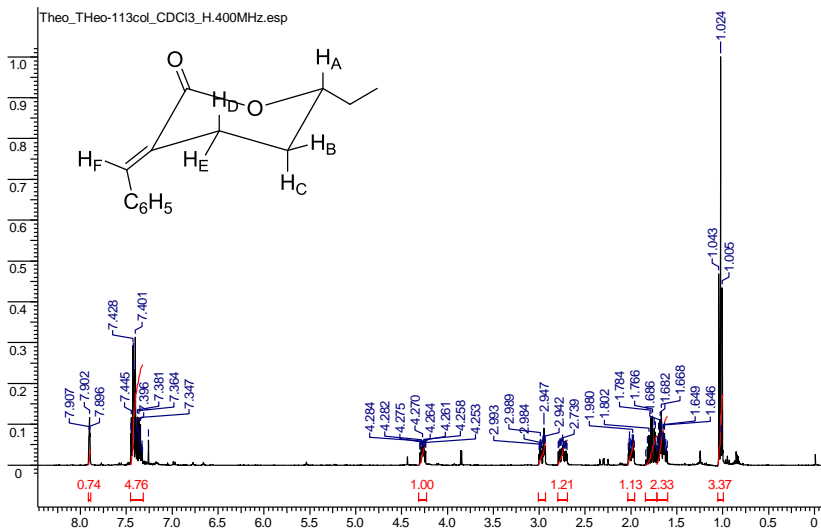


Figura 8. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) da δ-lactona **107a**.

O sinal do hidrogênio H_A é um duplo duplo duplo dubleto (dddd) com deslocamento químico 4,27 ppm (Figura 9). Esse hidrogênio acopla com H_B (H_{pseudoaxial}-H_{pseudoequatorial}, ³J = 2,4 Hz), com H_C (H_{pseudoaxial}-H_{pseudoaxial}, ³J = 10,5 Hz) e com o par de hidrogênios metilênicos do grupo etil (H-H, ³J = 5,6 Hz e ³J = 7,0 Hz).

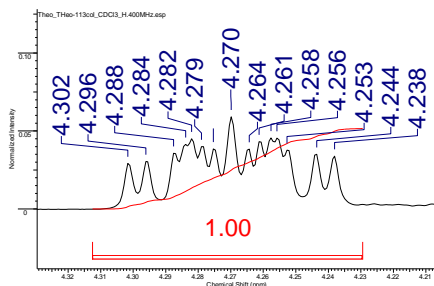


Figura 9. Ampliação do sinal do hidrogênio H_A na lactona **107a**.

O hidrogênio H_B , por sua vez, também se apresentou como um dddd em 2,00 ppm (Figura 10) e exibiu acoplamento com H_A ($H_{\text{pseudoequatorial}}-H_{\text{pseudoaxial}}$, $^3J = 2,4$ Hz), com H_C ($H-H_{\text{geminal}}$, $^2J = 13,8$ Hz), com H_D ($H_{\text{pseudoequatorial}}-H_{\text{pseudoaxial}}$, $^3J = 5,6$ Hz) e com H_E ($H_{\text{pseudoequatorial}}-H_{\text{pseudoaxial}}$, $^3J = 3,0$ Hz).

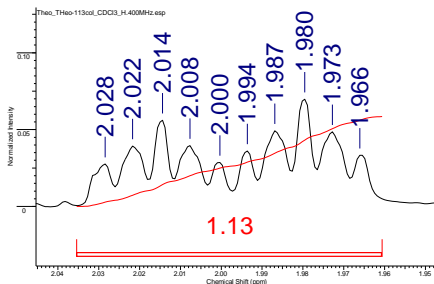


Figura 10. Ampliação do sinal do hidrogênio H_B na lactona **107a**.

O sinal do hidrogênio H_C está sobreposto ao sinal dos hidrogênios metilênicos do grupo etil e, portanto, sua multiplicidade e constantes de acoplamento não foram determinados. Já o hidrogênio H_D

em 2,74 ppm é um dddd (Figura 9) que acopla com H_B (H_{pseudoaxial}-H_{pseudoequatorial}, ³J = 5,6 Hz), com H_C (H_{pseudoaxial}-H_{pseudoaxial}, ³J = 12, 2 Hz), com H_E (H-H_{geminal}, ²J = 16,9 Hz) e também apresenta um acoplamento a longa distância com H_F (⁴J = 3,0 Hz).

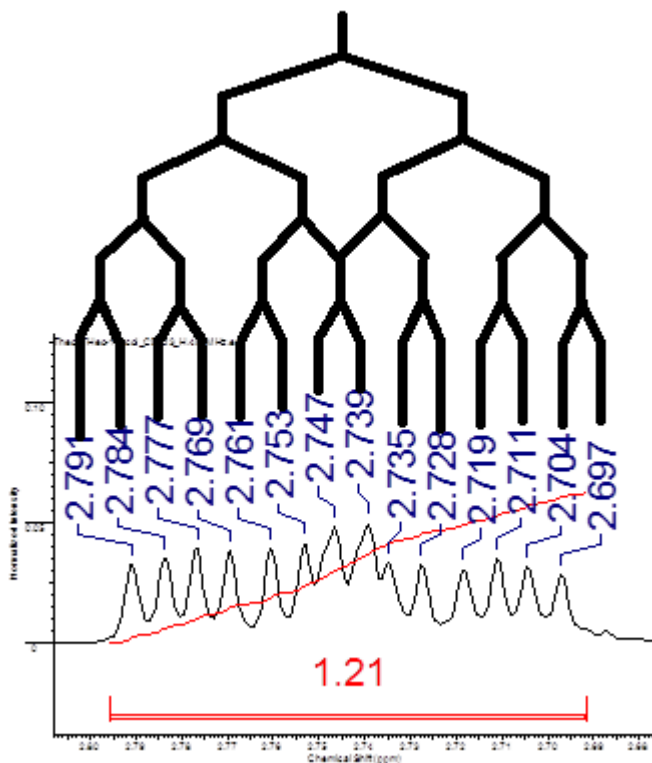


Figura 11. Diagrama de árvore e ampliação do sinal do hidrogênio H_D na lactona **107a**.

O hidrogênio H_E se apresentou como um dddd em 2,97 (Figura 12) e acopla com H_B ($H_{\text{pseudoequatorial}}-H_{\text{pseudoequatorial}}$, ${}^3J = 3,0$ Hz), com H_C ($H_{\text{pseudoequatorial}}-H_{\text{pseudoaxial}}$, ${}^3J = 5,2$ Hz), com H_D ($H-H_{\text{geminal}}$, ${}^2J = 16,9$ Hz) e com H_F (${}^4J = 1,8$ Hz).

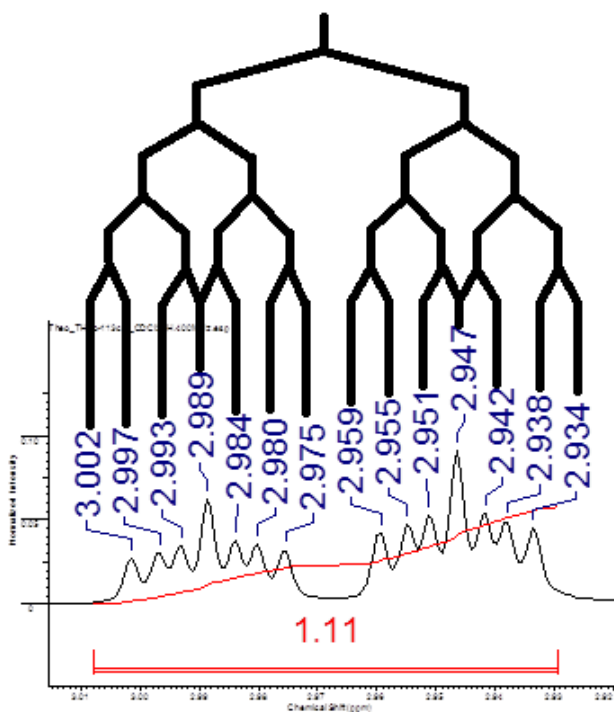
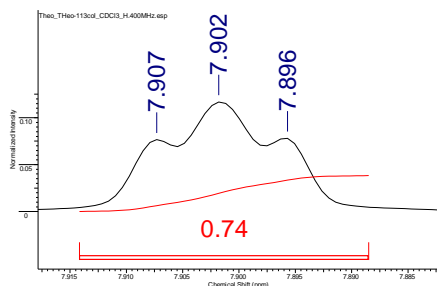


Figura 12. Diagrama de árvore e ampliação do sinal do hidrogênio H_E na lactona 107a.



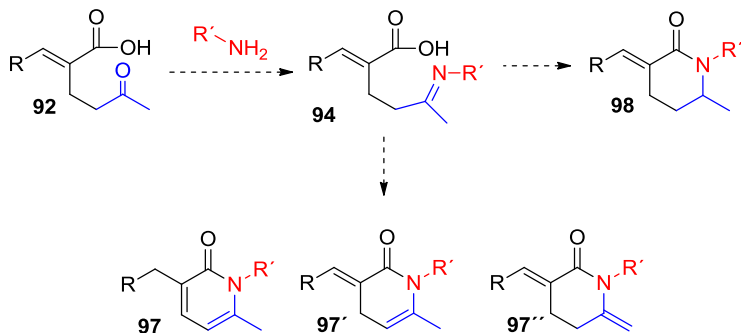
. **Figura 13.** Ampliação do sinal do hidrogênio H_F na lactona **107a**.

O hidrogênio H_F possui acoplamentos distintos com H_D e H_E (acoplamento alílico a longa distância, 4J), e, desse modo, seu sinal deveria se mostrar como um duplo dubleto (dd). No entanto, o equipamento utilizado não apresentou resolução suficiente para desdobrar completamente o sinal, e o mesmo apresentou-se como um tripleto aparente (apt) com constante de acoplamento média 2,2 Hz (Figura 13).

5.5. Síntese de N-heterociclos

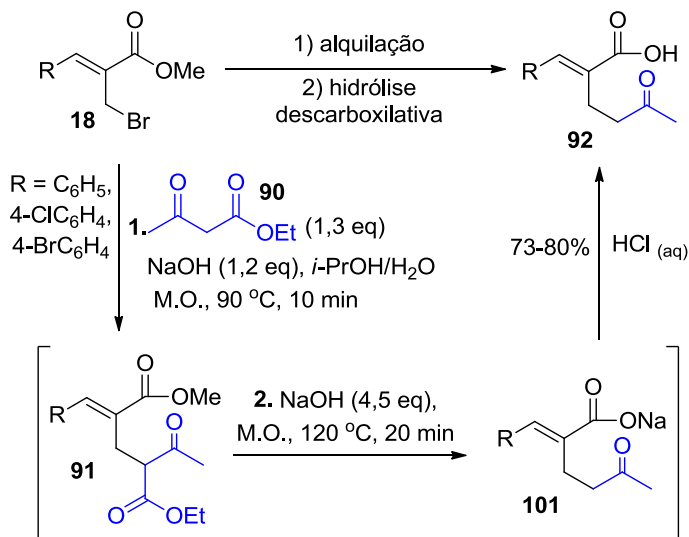
Baseando-se na rota sintética utilizada para a preparação das δ -lactonas **89** e **107** a partir dos brometos alílicos **18**, planejou-se desenvolver um método correlato para a síntese de N-heterociclos. Para isso, inicialmente se explorou a reatividade dos cetoácidos **92** frente a aminas primárias na tentativa de se obter as iminas **94**, potenciais

precursoras dos compostos heterocíclicos **97** (ou seus isômeros **97'** e **97''**) e **98** (Esquema 33).



Esquema 33. Possível rota sintética para obtenção de N-heterociclos.

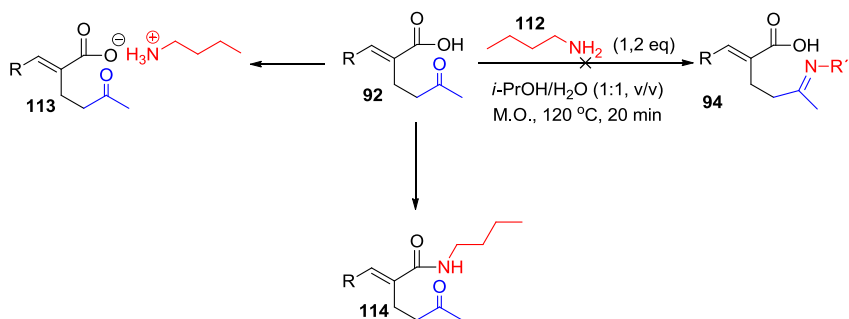
Os cetos ácidos **92** foram preparados a partir dos brometos alílicos **18** em duas etapas reacionais e de maneira *one-pot* utilizando aquecimento por irradiação de micro-ondas (Esquema 34). A reação dos brometos **18** com acetoacetato de etila (**90**) e hidróxido de sódio em 2-propanol/água (1:1, v/v) conduziu aos cetodiesteres **91**, que foram tratados com excesso de hidróxido de sódio gerando os cetocarboxilatos **101** por hidrólise descarboxilativa. Após a adição de ácido clorídrico foram obtidos os cetos ácidos **92** em bons rendimentos (73-80%).



Esquema 34. Preparação dos ceto ácidos **92**.

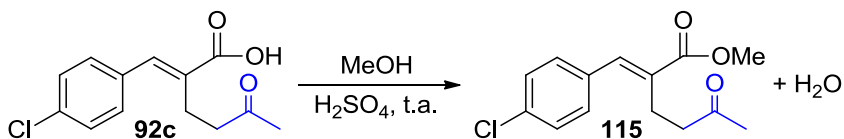
Ao reagir o cetoácido **92** com butilamina (**112**) em 2-propanol/água (1:1, v/v) sob irradiação por micro-ondas a 90 °C, por 10 minutos não se obteve a imina **94** desejada e após tratamento da reação com cloreto de amônio e solução saturada de cloreto de sódio se recuperou **92** e resíduos de butilamina (**112**) que não foram removidos no tratamento da reação. Aumentando a temperatura (120 °C) e o tempo (20 minutos) houve uma transformação, mas não ocorreu a formação da imina **94**, uma vez que no espectro de RMN de ^1H foi observado o sinal da metila vizinha ao fragmento cetona em 2,1-2,2 ppm. A presença dos sinais do fragmento butilamina em quantidades consideráveis e a maior desblindagem dos hidrogênios metilênicos ligados no carbono vizinho

ao nitrogênio são indícios da possível formação do carboxilato de amônio **113** (formado por uma reação ácido-base) ou da amida **114** (formada por uma reação de substituição nucleofílica acílica), como mostrado no Esquema 35.



Esquema 35. Tentativa de obtenção da imina **94** e possível formação dos subprodutos **113** ou **114**.

Para evitar essas reações indesejadas, primeiramente se realizou a esterificação de Fischer do cetóido **92** com metanol na presença de ácido sulfúrico, gerando o cetóido **115** (Esquema 36). A formação do éster foi comprovada pelo sinal da metoxila (singleto em 3,78 ppm) no espectro de RMN de ¹H (Figura 14).



Esquema 36. Preparação do cetóido **115**.

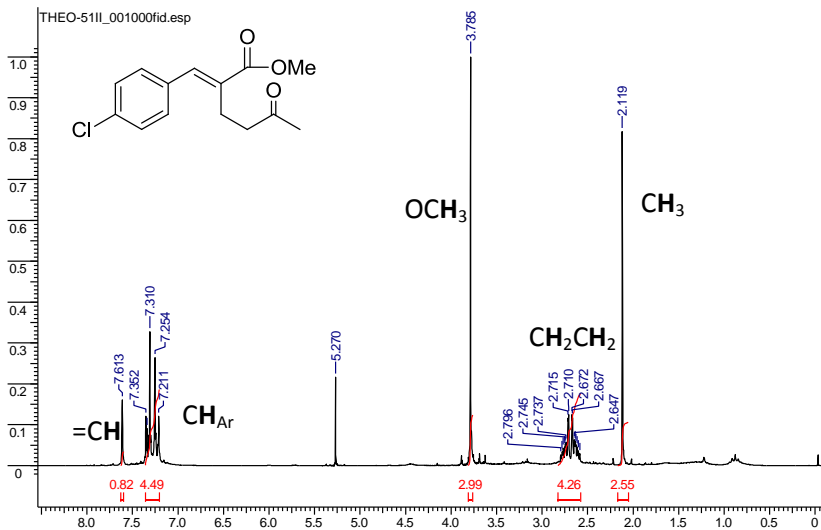
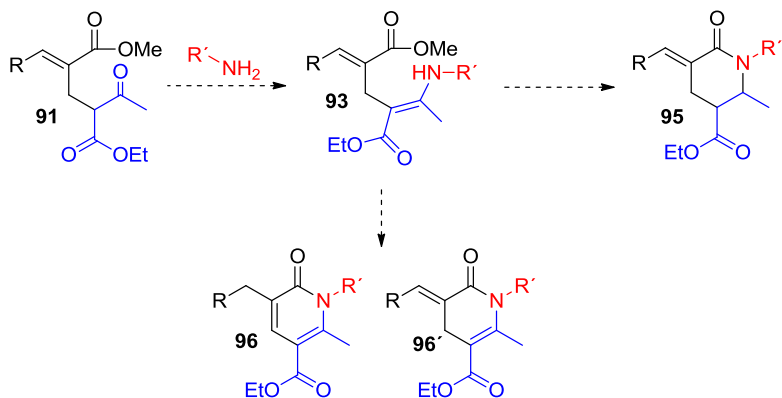


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do cetoéster **115**.

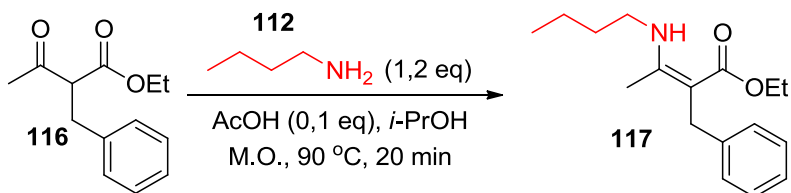
Entretanto, a reação do δ -cetoéster **115** com butilamina (**112**) sob irradiação por micro-ondas a 120 °C em 20 minutos não formou nenhum intermediário nitrogenado. Após o tratamento reacional se observou no espectro de RMN de ^1H a presença do δ -cetoéster **115** e resíduos de butilamina (**112**) remanescentes, sendo que os sinais de cada fragmento apresentaram proporções diferentes.

Paralelamente a esses resultados iniciais para formação da imina **94**, uma nova estratégia foi planejada: a partir do cetodiésteres **91**, obter-se o β -enaminoésteres **93**, possíveis precursores dos N-heterociclos **95** e **96** (Esquema 37).



Esquema 37. Possível rota sintética para formação de N-heterociclos.

Inicialmente foi feita uma reação de controle entre o 2-benzil-3-oxobutanoato de etila (**116**) e a butilamina (**112**), catalisada por ácido acético, em 2-propanol e sob aquecimento por irradiação de micro-ondas (Esquema 38), a partir de adaptações de um método para preparação de β-enaminoésteres conhecido na literatura,^[88]. O uso de ácido acético como catalisador foi escolhido devido à acessibilidade e baixo custo do mesmo, bem como sua compatibilidade com os componentes presentes no meio reacional e fácil remoção após tratamento aquoso.



Esquema 38. Método para preparação do β-enaminoéster **117**.

O método foi validado uma vez que obteve-se o produto β -enaminoéster **117** com um bom grau de pureza após um simples tratamento aquoso. Na Figura 15 é apresentado o espectro de RMN de ^1H do β -enaminoéster sem purificação prévia. Os hidrogênios da metila vizinha ao grupo enamino se encontram em 1,92 ppm; o grupo etoxila apresenta hidrogênios em 4,10 ppm como um quarteto (CH_2) e em 1,19 ppm como um tripleto (CH_3); os hidrogênios benzílicos (CH_2) correspondem ao singlete em 3,66 ppm e os hidrogênios da cadeia carbônica do fragmento butilamina também podem ser vistos em 0,93 ppm (tripleto, CH_3), 1,43 e 1,54 ppm (2 x CH_2) e em 3,20 ppm (CH_2). O sinal característico de (*Z*) β -enaminoésteres (NH) comumente se encontra entre 8,50 e 10,5 ppm^[88] e, nesse caso, encontra-se em 9,49 ppm, confirmando a estereoquímica *Z* do composto **117**, estabilizada por ligação de hidrogênio intramolecular.

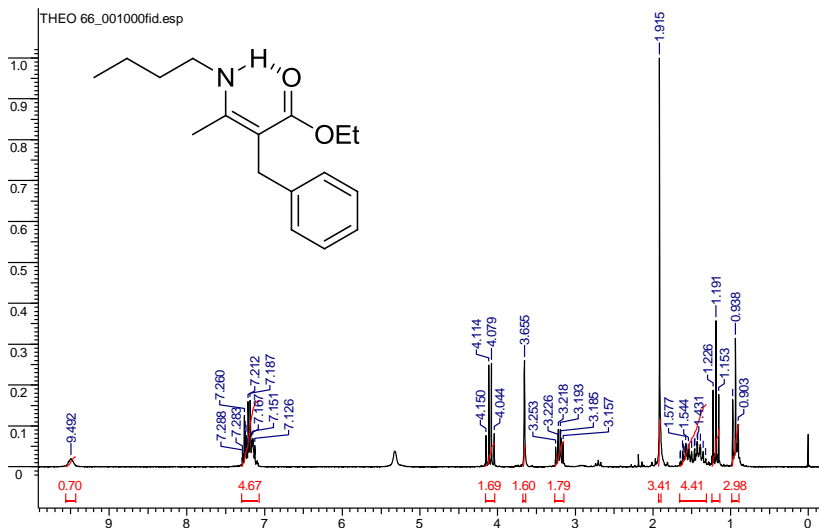
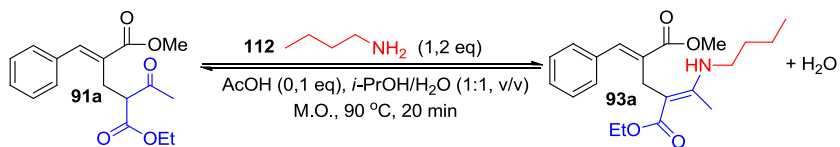


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do β -enaminoéster **117**.

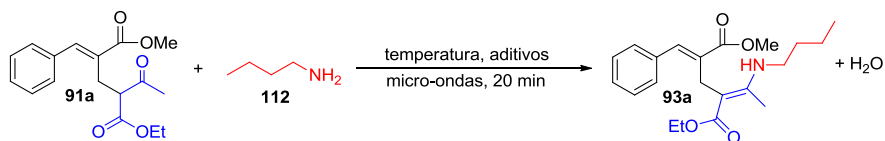
Já os cetodiestéres **91** se mostraram substratos mais difíceis para preparação de β -enaminoésteres, pois quando **91a** reagiu com butilamina (**112**), conforme apresentado no Esquema 39, obteve-se apenas uma pequena quantidade do β -enaminoéster **93a** e uma parcela significativa do material de partida **91a** foi recuperada no meio reacional. Tentou-se purificar o β -enaminoéster **93a** utilizando cromatografia em coluna de sílica gel, mas houve hidrólise do mesmo na coluna, recuperando-se apenas o cetodiestéster **91a**.



Esquema 39. Formação do β -enaminoéster **93a** em equilíbrio com o cetodiéster **91a**.

Os β -enaminoésteres **93** não puderam ser isolados, mas sua formação pode ser acompanhada por RMN de ¹H, através de sinais característicos como o do hidrogênio ligado ao nitrogênio (NH) entre 8,50 e 10,5 ppm e o dos hidrogênios da metila vizinha ao grupo enamino na faixa 1,8-1,9 ppm. Com intuito de favorecer a formação do enaminoéster **93a**, a reação entre o cetodiéster **91a** e butilamina (**112**) foi realizada em diversas condições e os resultados estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Preparação dos β -enaminoésteres **93a**.



Entrada	BuNH ₂ (eq)	Temp. (°C)	Solvente	Aditivo	93a:91a ^a
1	1,2	90	<i>i</i> -PrOH	-	0,25:1
2	1,2	90	<i>i</i> -PrOH	Na ₂ SO ₄ (3,5 eq)	0,8:1
3	1,2	90	<i>i</i> -PrOH	AcOH (0,1 eq)	1,8:1
4	2,0	120	<i>i</i> -PrOH	AcOH (0,1 eq)	3,7:1
5	2,0	120	<i>i</i> -PrOH	AcOH (0,5 eq)	4,0:1
6	2,0	120	<i>i</i> -PrOH	AcOH (1,0 eq)	3,6:1
7	2,0	120	<i>i</i> -PrOH	CH ₃ CH(Cl)COOH (0,1 eq)	1,3:1
8	2,0	120	<i>i</i> -PrOH	K-10 (0,2 g)	3,5:1
9	2,0	120	<i>i</i> -PrOH	H ₂ SO ₄ (0,2 eq)	4,8:1
10	4,0	120	<i>i</i> -PrOH	-	6,7:1
11	4,0	120	<i>i</i> -PrOH	AcOH (1,0 eq)	3,5:1
12	2,0	120	<i>i</i> -PrOH/ H ₂ O (1:1)	AcOH (0,1 eq)	0,2:1
13	2,0	120	<i>i</i> -PrOH/ H ₂ O (1:1)	H ₂ SO ₄ (0,2 eq)	0,2:1

a) Proporção relativa dos produtos foi determinada por integração do espectro de RMN de ¹H.

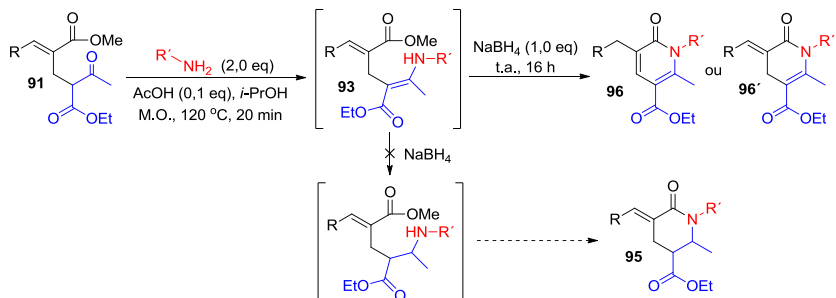
Na condição sem aditivo utilizada na Entrada 1, uma pequena parcela do cetodiéster **91a** foi convertida no β -enaminoéster **93a**. Utilizando um agente secante (Na_2SO_4) a conversão de **91a** em **93a** foi melhor, mas **91a** ainda foi o componente majoritário da mistura (Entrada 2). Utilizando 0,1 equivalente de ácido acético como catalisador foi possível obter **93a** como produto majoritário (Entrada 3), e realizando a reação em temperatura mais elevada e com maior excesso de butilamina (**112**) houve aumento significativo na formação de **93a** (Entrada 4). Aumentando consideravelmente a quantidade de ácido acético a proporção de **91a** e **93a** pouco variou (Entradas 5 e 6). Outros aditivos como ácido-2-cloropropanóico e montmorilonita foram testados e não apresentaram resultados promissores na formação de **93a** (Entradas 7 e 8). A formação do β -enaminoéster **93a** não foi bem sucedida quando havia água no meio reacional (Entradas 12 e 13), pois possivelmente a água desloca o equilíbrio no sentido do cetodiéster **91a**. Os melhores resultados, em termos da proporção **93a:91a**, foram obtidos utilizando 2,0 equivalentes de butilamina e 0,2 equivalentes de ácido sulfúrico (Entrada 9) ou utilizando 4,0 equivalentes de butilamina sem a presença de aditivos (Entrada 10), mas mesmo nesses casos uma parcela de **90a** permanece sem reagir e há a presença de subproduto(s)/impureza(s) não caracterizado(s). Utilizando 4,0 equivalentes de amina e 1,0 equivalente de ácido acético (Entrada 11) obteve-se resultado semelhante aos das Entradas 4, 5 e 6. Vale ressaltar que as melhores condições para formação dos β -enaminoésteres **93** não são necessariamente as melhores condições para formação de produtos

N-heterociclos, uma vez que a obtenção dos mesmos deve ocorrer em etapas posteriores.

Sendo assim, algumas condições para formação do β -enaminoéster **93a**, apresentadas na Tabela 6, foram selecionadas para posterior tratamento com boroidreto de sódio, com o intuito de obter N-heterociclos. Ao reagir o cetodiester **91** com 4,0 equivalentes de amina na ausência de aditivos (Entrada 10, Tabela 6), seguida de adição de boroidreto de sódio ao meio reacional não se observou a formação de produto cíclico (evidenciado por RMN de ^1H) e, após tratamento da reação, se recuperou o material de partida **91**. Possivelmente o β -enaminoéster **93** foi formado, mas não sofreu ciclização e foi hidrolisado no tratamento aquoso ácido da reação (HCl 1M). Obteve-se resultado semelhante ao utilizar ácido sulfúrico como catalisador para preparação de **93** (Entrada 9, Tabela 6) com posterior tratamento com boroidreto de sódio.

Outra condição estudada para obtenção do β -enaminoéster **93** empregou catálise com ácido acético (Entrada 4, Tabela 6). Aplicando essa condição para preparação de **93** *in situ* seguida da adição de boroidreto de sódio ao meio reacional não se observou reação de redução do possível intermediário **93** e, conseqüentemente não ocorreu a formação da δ -lactama **95** análoga as δ -lactonas. Entretanto, observou-se a formação de um heterociclo nitrogenado insaturado, possivelmente o composto **96** que possui aromaticidade no anel heterocíclico (Esquema 40). No entanto, a estrutura da molécula com a dupla ligação exocíclica

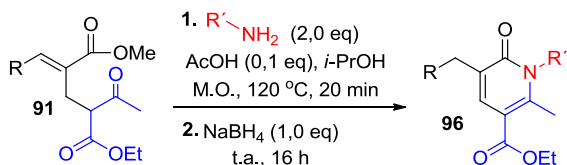
96' não pode ser descartada com base somente nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (ver caracterização estrutural na Seção 5.6.). Apesar de aparentemente não ocorrer redução, a presença do boroidreto de sódio é fundamental para ciclização, uma vez que nas mesmas condições, mas na ausência do mesmo, recupera-se uma mistura de **93** e **91**. A presença de ácido acético também parece ser necessária para formação do produto N-heterocíclico, pois com a adição de boroidreto de sódio ao enamino éster **93** preparado nas condições das entradas 9 e 10 da Tabela 6 (ambas na ausência de ácido acético) não ocorreu ciclização.



Esquema 40. Síntese *one-pot* do N-heterociclo **96** ou **96'**.

Após a obtenção desses resultados preliminares, a síntese de uma série de 2-piridinonas **96** foi realizada a partir dos cetodiestéres **91** de maneira *one-pot*, utilizando as condições descritas no Esquema 40, conforme apresentado na Tabela 7.

Tabela 7. Síntese *one-pot* das 2-piridinonas **96** a partir do ceto diéster **91**.



Produto	R	R'	Rendimento (%) ^{a,b}
96a	C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	48
96c	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	45
96d	2-ClC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	46
96f	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	32
96i	4-MeOC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	35
96m	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂	36

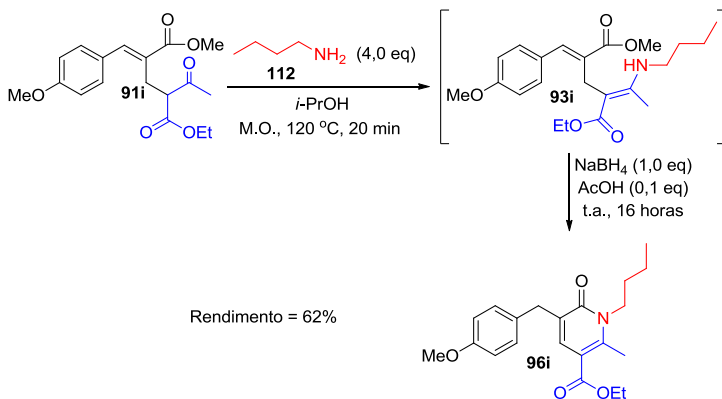
a) Rendimentos obtidos após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1, v/v).

b) Rendimento global a partir de **91**.

O método foi aplicado com sucesso para variados cetodiesteres **91** e também variou-se a amina, obtendo-se uma série de 2-piridinonas **96** inéditas na literatura, com rendimentos baixos a moderados após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel.

Buscando aumentar o rendimento do produto heterocíclico, novamente se aplicou a condição de maior êxito para formação dos β -enaminoésteres **93**, que utiliza grande excesso de amina na ausência de aditivos (Entrada 10, Tabela 6) partindo do precursor 4-metoxifenil substituído **91i**. Dessa vez, ao provável β -enaminoéster **93i** formado *in situ* adicionou-se, além de boroidreto de sódio, também ácido acético e,

desse modo, obteve-se a 2-piridinona **96i** esperada com rendimento de 62% (Esquema 41). Esse resultado confirma que a presença de ácido acético é crucial para ciclização.



Esquema 41. Síntese *one-pot* da 2-piridinona **96i** a partir de **91i**.

O bom rendimento obtido para o substrato **91i** estimula a aplicação desse novo método para variados ceto diésteres **91** e para variadas aminas. Até a conclusão desse trabalho isso não foi feito, mas será realizado futuramente.

Portanto, os heterociclos inéditos **96** foram sintetizados de forma *one-pot* a partir dos cetodiésteres **91**, em condições simples e empregando reagentes de fácil acesso. O método utilizado se mostrou tolerante aos substratos e se utilizou diversos cetodiésteres **91** e butil ou benzilamina.

Entretanto, a ação do boroidreto de sódio na etapa de ciclização e, conseqüentemente, o mecanismo da reação estão sob investigação.

Todas as condições que foram aplicadas com sucesso para formação do heterociclo **96** apresentam componentes em comum no meio reacional: presença da amina em excesso (base), ácido acético em quantidades catalíticas e boroidreto de sódio. Sendo assim, diversos testes foram realizados na tentativa de melhor entender a ciclização dos β -enaminoésteres **93**.

Considerando que em um meio reacional contendo boroidreto de sódio e um ácido de Bronsted o boro poderia atuar como um ácido de Lewis auxiliando na ciclização, substituiu-se o boroidreto de sódio por ácidos de Lewis como cloreto de lítio e cloreto de alumínio. Adicionando os ácidos de Lewis aos provável β -enaminoéster **93** formado *in situ* não se obteve nenhum produto cíclico e, nesses casos, o cetodiéster **91** foi o componente majoritário da mistura reacional, possivelmente formado pela hidrólise do enaminoéster **93** catalisada pelo ácido de Lewis durante o desenvolvimento da reação ou hidrólise de **93** no tratamento reacional. Utilizando uma mistura equimolar de boroidreto de sódio e cloreto de lítio também se verificou a presença de **91** após o tratamento reacional.

Com simples substituição de boroidreto de sódio por boroidreto de potássio não se observou a formação de N-heterociclo e como nos casos anteriores **91** foi o componente majoritário da reação. Utilizando cianoborohidreto de sódio no lugar de boroidreto de sódio não foi formado o heterociclo **96** esperado, mas possivelmente ocorreu uma reação de redução, pois no espectro de RMN de ^1H da mistura reacional

não há o singlete da metila do cetodiéster **91** em aproximadamente 2,1 ppm e nem da metila do β -enaminoéster **93** entre 1,8 e 1,9 ppm. Se realmente ocorreu a redução não houve ciclização, uma vez que o sinal da metoxila do éster está presente no espectro em 3,76 ppm.

Ao utilizar quantidades subestequiométricas de boroidreto de sódio (0,25 eq) o heterociclo alvo **96** não foi obtido e recuperou-se uma mistura do β -enaminoéster **93** e do cetodiéster **91**. Quando se substituiu o boroidreto de sódio por bases como carbonato de potássio e diisopropiletilamina (DIPEA), bem como uma combinação de ácido bórico e DIPEA, não se observou produto cíclico e, novamente, obteve-se mistura de **93** e **91**. Nesses casos, no tratamento reacional, substituiu-se o HCl 1 M por solução saturada de cloreto de amônio, evitando (ou minimizando) a possível hidrólise de **93**.

Com os resultados dos diversos testes e com a estrutura do produto heterocíclico elucidada (ver Seção 5.6), propôs-se um mecanismo para formação da 2-piridinona **96** a partir do cetodiéster **91** (Esquema 42): inicialmente a amina ($R'-NH_2$) realiza um ataque nucleofílico em **91** gerando um intermediário tetraédrico, que após transferências de próton e liberação de água conduz ao β -enamino éster **93Z**. Como a dupla ligação de **93** está conjugada a carbonila, a mesma apresenta um caráter parcial de ligação simples e **93Z** é convertido em **93E**. A reação entre o borohidreto de sódio e o ácido acético forma o borano (BH_3) que atua como ácido de Lewis catalisando a ciclização de **93E** para **96'**, o qual sofre isomerização da dupla ligação para formar o

5.6. Análise bidimensional HMBC da 2-piridinona **96f**

A estrutura da 2-piridinona **96f** foi confirmada pela análise bidimensional HMBC (Heteronuclear multiple-bond correlation), técnica que detecta interações entre átomos de hidrogênio e carbono separados por duas ou três ligações. Sendo assim, espera-se interações distintas do hidrogênio olefínico (=CH) e dos hidrogênios metilênicos (CH₂) nas estruturas propostas **96** e **96'**. Na 2-piridinona **96**, os hidrogênios metilênicos (CH₂) interagem (³J) com os dois carbonos aromáticos *orto* e o hidrogênio olefínico (=CH) interage (³J) com a carbonila do éster e com o carbono C-6 do anel nitrogenado, interações que não seriam observadas no composto **96'** (Figura 16). O espectro HMBC da 2-piridinona **96f** é apresentado na Figura 17.

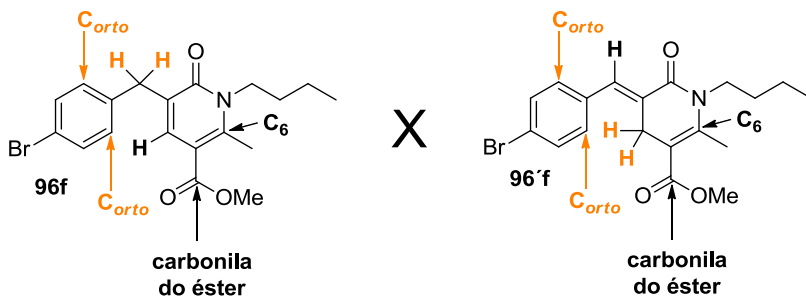


Figura 16. Acoplamentos ³J hidrogênio-carbono distintos nos compostos **96f** e **96'f**.

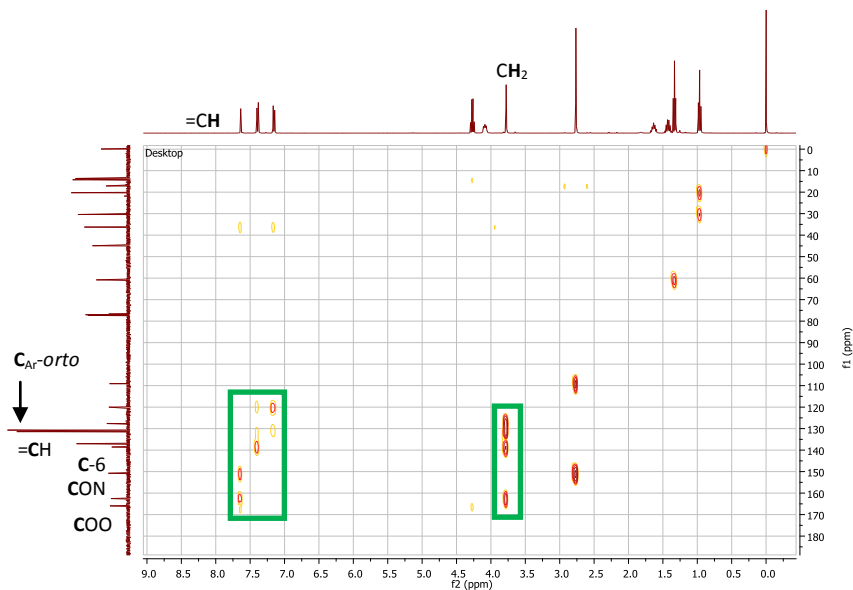


Figura 17. Análise bidimensional de HMBC do composto **96f**.

Os hidrogênios metilênicos (CH_2) de **96f** (δ 3,76 ppm) interagem (3J) com os carbonos aromáticos *orto* (130,8 ppm), com o carbono olefínico (137,2 ppm) ligado ao hidrogênio ($=\text{CH}$) e com o carbono da carbonila (162,7 ppm) do anel da 2-piridinona (Figura 16). Já o hidrogênio olefínico ($=\text{CH}$, 7,62 ppm) acopla (3J) com o carbono do anel heterocíclico ligado ao nitrogênio (C-6, 150,9 ppm) e com os carbonos carbonílicos (162,7 e 166,1 ppm, Figura 18). As interações dos hidrogênios metilênicos com os carbonos aromáticos *orto* e do hidrogênio olefínico com C-6 e com a carbonila do éster são esperadas

para 2-piridinona **96f**, mas não ocorreriam no composto **96f**, comprovando que o produto obtido é realmente **96f**.

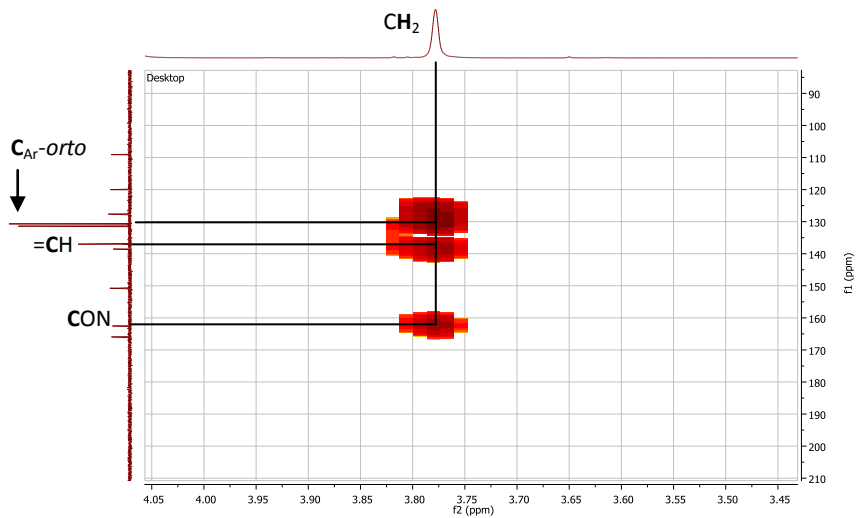


Figura 18. Ampliação do espectro HMBC do composto **96f**.

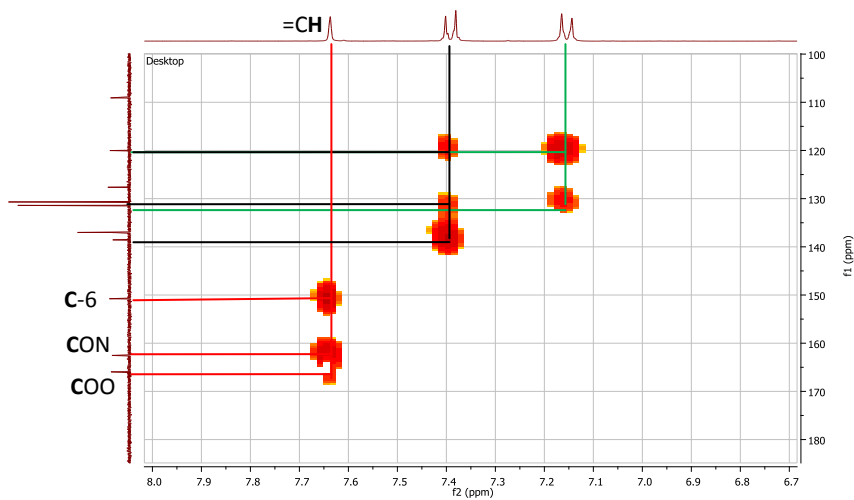
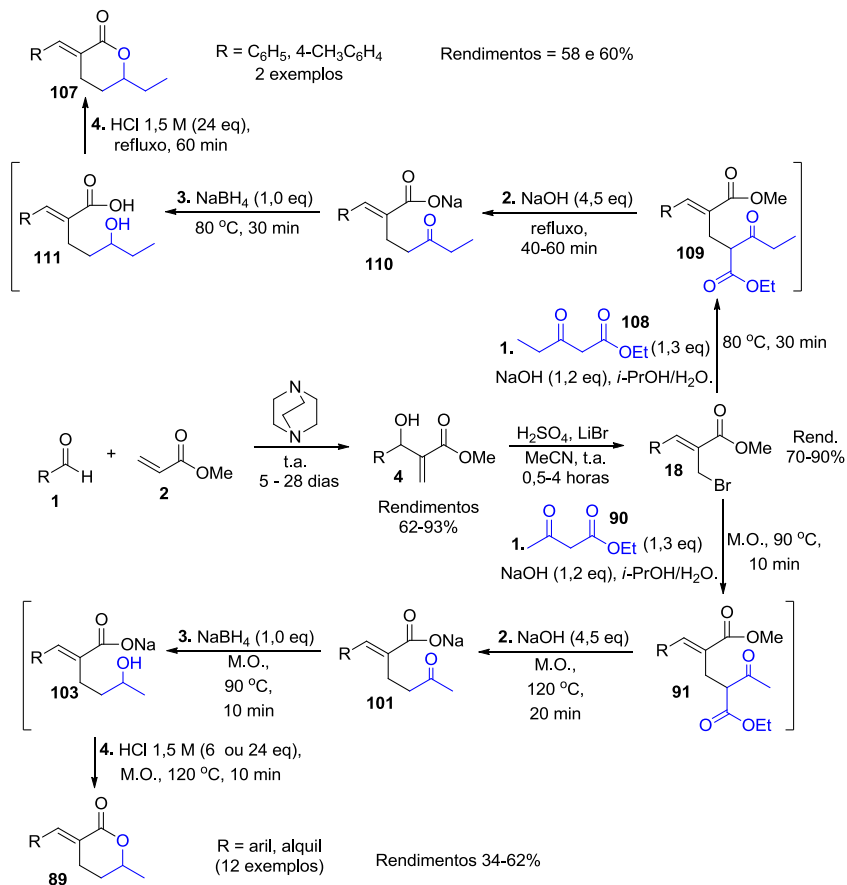


Figura 19. Ampliação do espectro HMBC do composto **96f**.

6. Conclusões e perspectivas

O método de síntese *one-pot* das δ -lactonas **89** foi validado para uma série de α -arilideno- δ -lactonas **89** e α -alquilideno- δ -lactonas **89** e α -arilideno- δ -lactonas- δ -etil substituídas **107**. Todas as δ -lactonas foram obtidas após quatro etapas reacionais (rendimentos 34-62%) partindo-se dos brometos alílicos **18**, prévia e facilmente preparados a partir dos adutos de MBH **4**, que por sua vez são gerados pela reação dos aldeídos **1** e acrilato de metila (**2**), reagentes comerciais simples e acessíveis

(Esquema 43). Os compostos **89** e **107** foram submetidos a testes biológicos e estes estudos encontram-se em andamento.



Esquema 43. Preparação dos brometos alílicos **18** e síntese *one-pot* das δ -lactonas **89** e **107**.

As condições empregadas nos procedimentos sintéticos foram ambientalmente corretas, uma vez que as reações ocorreram em meio

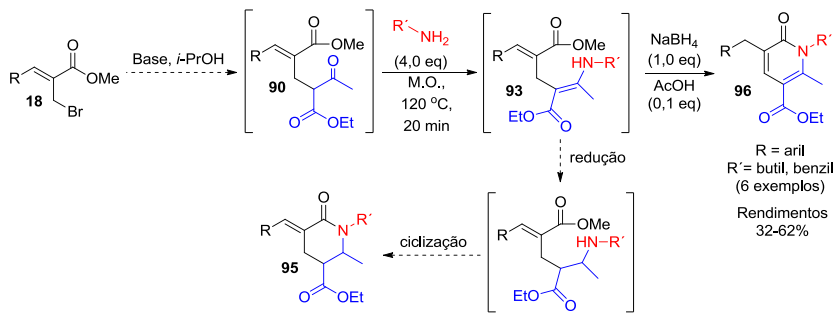
aquoso, de forma *one-pot* (evitando sequências de etapas de purificação e tratamento reacional dos intermediários) e os resíduos gerados na síntese são espécies praticamente inócuas, como água, gás carbônico, álcoois de baixo peso molecular e sais de sódio. Para a síntese das δ -lactonas **89** foi utilizado aquecimento por irradiação de micro-ondas, uma ferramenta energeticamente eficiente e que diminui consideravelmente os tempos reacionais.

Realizou-se a síntese *one-pot* das 2-piridinonas **96** a partir dos intermediários cetodiésteres **91** e não a partir dos brometos alílicos **18**, pois a presença de água como solvente no meio reacional dificulta a formação dos β -enamino ésteres **93** (precursores das 2-piridinonas **96**). Uma alternativa para realizar a síntese das 2-piridinonas **96** a partir dos brometos **18** seria preparar **91** pela reação de **18** e acetoacetato de etila (**90**) em meio reacional que contenha apenas 2-propanol. Nesse caso, seria necessário substituir hidróxido de sódio (compatível com o meio aquoso) por outra base, por exemplo DBU (**28**) que já foi utilizada para tal reação. O objetivo era realmente realizar a síntese das 2-piridinonas de maneira *one-pot*, entretanto, foram realizadas tentativas de se isolar e purificar os β -enaminoésteres **93**, porém esses compostos se mostraram instáveis e sofreram hidrólise nas tentativas de purificação por cromatografia em coluna de sílica gel.

Vale ressaltar que as 2-piridinonas **96** obtidas são compostos inéditos na literatura e que a maioria dos compostos semelhantes que foram sintetizados não apresentam substituintes no átomo de nitrogênio

(posição 1 do anel). Nesse caso, preparou-se 2-piridinonas N-butil e N-benzil substituídas e há a possibilidade de utilizar outras aminas, por exemplo, aminas aromáticas e assim obter 2-piridinonas N-aril substituídas.

Pretende-se aprofundar os estudos a cerca do mecanismo da formação das 2-piridinonas **96** a partir dos β -enaminoésteres **93** (não ocorre redução com a adição de boroidreto de sódio e aparentemente a espécie BH_3 catalisa a ciclização de **93**) para selecionar as melhores condições e aplicá-las para a síntese de uma série de 2-piridinonas. Também será estudada a ação de outros agentes redutores, como cianoborohidreto de sódio, na tentativa de reduzir os β -enaminoésteres **93** a fim de se obter anéis N-heterocíclicos saturados (Esquema 44).



Esquema 44. Síntese das 2-piridinonas **96** e possível formação da δ -lactama **95**.

7. Parte Experimental

7.1. Considerações gerais

Os reagentes e solventes utilizados foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel visualizadas no ultravioleta. Utilizou-se sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila como eluente nas purificações por cromatografia em coluna. Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Microquímica MQPF301 e não foram corrigidos.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Bruker FT-IR alfa (400-4000 cm^{-1}) utilizando pastilhas de KBr. As análises de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C foram realizadas em espectrômetros das marcas Varian AS-400 (400 e 100 MHz, respectivamente) e Bruker AC-200F (200 e 50 MHz, respectivamente). As amostras foram preparadas em CDCl_3 e os deslocamentos químicos registrados em partes por milhão (ppm), relativos ao padrão interno TMS (0,00 ppm) ou CDCl_3 (7,26 ppm para RMN de ^1H e 77,16 ppm para RMN de ^{13}C).

Os espectros de massa de alta resolução foram adquiridos utilizando aparelho MicrOTOF Q-II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estrutural (CEBIME) da UFSC, equipado com seringa automática (KD Scientific) para injeção das amostras. O espectrômetro de massas ESI-QTOF MS (*ElectroSpray Ionization Time of Flight Mass Spectrometry*) operou em modo de íon positivo e as amostras foram injetadas em fluxo constante de 3 $\mu\text{L min}^{-1}$, em uma

mistura de acetonitrila e ácido fórmico como solvente. Os dados foram processados com assistência do software Bruker Data Analysis versão 4.0.

As reações assistidas por micro-ondas foram realizadas em tubos de vidro Pyrex de 10 mL em um reator monomodo CEM Explorer com medida de temperatura por infravermelho e medidor de pressão não invasivos.

7.2. Preparação dos adutos de MBH 4

A um balão reacional adicionou-se 60 mmol (5,4 mL) de acrilato de metila (**a**), 20 mmol do aldeído **1** correspondente e 10 mmol (1,12 g) de DABCO (**3**). A mistura permaneceu sob agitação constante a temperatura ambiente por 5-45 dias. Completada a reação, a mistura reacional foi diluída em diclorometano e a fase orgânica foi lavada com água, HCl 1 M e solução saturada de cloreto de sódio. Em seguida, foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em um rota- evaporador. Os α -metileno- β -hidroxi ésteres **4** foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1, v/v). Os adutos de MBH **4** apresentaram dados de caracterização compatíveis aos disponíveis na literatura.^[11]

7.3. Preparação dos brometos alílicos 18

A um balão reacional contendo 30 mL de acetonitrila, 20 mmol do respectivo α -metileno- β -hidroxi éster **4** e 40 mmol de brometo de lítio, em banho de gelo e sob agitação constante, acrescentou-se 50

mmol de ácido sulfúrico concentrado. Após a adição do ácido, a reação prosseguiu a temperatura ambiente e sob agitação constante por 0,5-4 horas. Terminada a reação, diluiu-se a mistura reacional em diclorometano e lavou-se a fase orgânica com água, NaHCO_{3(aq)} saturado e solução saturada de cloreto de sódio. Em seguida, a mesma foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em um rota- evaporador. Os brometos alílicos **18** foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1, v/v). A caracterização dos brometos **18** foi compatível aos dados disponíveis na literatura.^[11]

7.4. Síntese das δ -lactonas **89 a partir dos brometos alílicos **18****

A síntese das δ -lactonas **89** foi realizada em quatro etapas reacionais, a partir dos brometos alílicos **18**, de maneira *one-pot* e sob aquecimento por radiação de micro-ondas (potência máxima = 200 W; pressão máxima = 200 psi; tempo de rampa = 2 min; com agitação em todas as etapas reacionais e resfriamento após as mesmas). As condições específicas de cada etapa são detalhadas a seguir.

Etapa 1: a um balão reacional adicionou-se 1,3 mmol de acetoacetato de etila (**90**) e 1,2 mmol de hidróxido de sódio em 2,0 mL de 2-propanol/água (1:1, v/v). A mistura reacional permaneceu a temperatura ambiente e sob agitação constante por 10 minutos. Em seguida, transferiu-se a mesma para um frasco Pyrex contendo 1,0 mmol

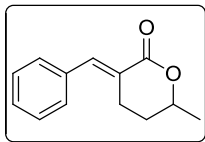
do brometo alílico **18** e a mistura resultante foi submetida ao aquecimento por micro-ondas a 90 °C por 10 minutos.

Etapa 2: após a Etapa 1 e resfriamento do meio reacional até a temperatura ambiente, adicionou-se à reação 4,5 mmol de hidróxido de sódio e irradiou-se a mistura por micro-ondas a 120 °C por 20 minutos.

Etapa 3: a mistura reacional da Etapa 2 foi resfriada, adicionou-se 1,0 mmol de boridreto de sódio à mesma e aqueceu-se a solução resultante a 90 °C em reator de micro-ondas por 10 minutos.

Etapa 4: após três etapas e resfriamento do meio reacional, adicionou-se à reação 4 mL de HCl 1,5 M (exceto para a preparação da δ -lactonas- α -alquil substituídas **89k** e **89l**, onde utilizou-se HCl 6 M) e a mistura resultante foi submetida à irradiação de micro-ondas a 120 °C por 10 minutos.

Em seguida, a mistura reacional foi diluída em diclorometano, a temperatura ambiente, e a fase orgânica foi lavada com água, HCl 0,1 M e solução saturada de cloreto de sódio. Em seguida, foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador. As δ -lactonas **89** foram obtidas após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente hexano/acetato de etila com gradiente de concentração variando de 9:1 até 7:3 (v/v).



**(E)-3-Benzilideno-6-metiltetrahidropiran-2-ona
(89a)**

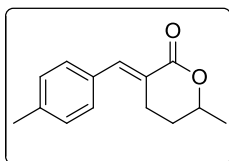
Rendimento = 53% (107 mg), sólido branco, p.f.
65,3-66,0 °C.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3090, 3053, 3027, 2972, 2927, 2853, 1705, 1609,
1446, 1352, 1260, 1191, 1122, 948, 779.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, CH_3), 1,67
(dddd, $J = 5,3, 10,5, 12,0, 14,0$ Hz, 1H, CH_2), 2,01 (dddd, $J = 2,5, 3,5,$
5,7, 14,0 Hz, 1H, CH_2), 2,77 (dddd, $J = 3,0, 5,7, 12,0, 16,5$ Hz, 1H,
 CH_2), 2,97 (dddd, $J = 1,8, 3,5, 5,3, 16,5$ Hz, 1H, CH_2), 4,51 (ddq, $J =$
2,5, 6,4, 10,5 Hz, 1H, CH), 7,34-7,46 (m, 5H, CH_{Ar}), 7,92 (apt, $J = 2,2$
Hz, 1H, =CH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,5 (CH_3), 25,2 (CH_2), 29,7 (CH_2),
75,9 (CH), 125,2 (C), 128,6 (2 \times CH), 129,2 (CH), 130,2 (2 \times CH),
135,1 (C), 141,4 (=CH), 167,3 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 203,1067,
encontrado: 203,1069.



**(E)-6-Metil-3-(4-metilbenzilideno)-
tetrahidropiran-2-ona (89b)**

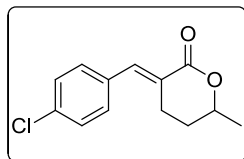
Rendimento 52% (113 mg), sólido amarelo, p.f.
95,0-96,8 °C.

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3025, 2980, 2937, 1701, 1603, 1511, 1448, 1391,
1260, 1195, 1120, 820.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,41 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH_3), 1,66 (dddd, $J = 5,5, 10,5, 11,7, 14,0$ Hz, 1H, CH_2), 1,90-2,10 (m, 1H, CH_2), 2,37 (s, 3H, CH_3), 2,74 (dddd, $J = 2,6, 5,6, 11,7, 16,8$ Hz, 1H, CH_2), 2,96 (dddd, $J = 2,0, 3,3, 5,5, 16,8$, 1H, CH_2), 4,49 (ddq, $J = 2,5, 6,5, 10,5$ Hz, 1H, CH), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,88 (sl, 1H, =CH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,41 (CH_3), 21,45 (CH_3), 25,2 (CH_2), 29,7 (CH_2), 75,7 (CH), 124,1 (C), 129,3 ($2 \times \text{CH}$), 130,4 ($2 \times \text{CH}$), 132,2 (C), 139,5 (C), 141,4 (=CH), 167,5 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 217,1223, encontrado: 217,1220.



(E)-3-(4-Clorobenzilideno)-6-metiltetrahidropiran-2-ona (89c)

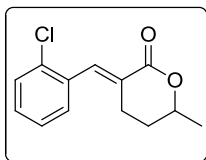
Rendimento 54% (128 mg), sólido branco, p.f. 69,0-70,0 °C.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3076, 2976, 2931, 1707, 1617, 1489, 1344, 1256, 1189, 1118, 840.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3), 1,66 (dddd, $J = 5,4, 10,4, 12,0, 14,0$ Hz, 1H, CH_2), 2,01 (dddd, $J = 2,5, 3,0, 5,6, 14,0$ Hz, 1H, CH_2), 2,72 (dddd, $J = 2,8, 5,6, 12,0, 17,0$ Hz, 1H, CH_2), 2,91 (dddd, $J = 2,0, 3,0, 5,4, 17,0$ Hz, 1H, CH_2), 4,50 (ddq, $J = 2,5, 6,4, 10,4$ Hz, 1H, CH), 7,36 (s, 4H, CH_{Ar}), 7,83 (apt, $J = 2,4$ Hz, 1H, =CH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,5 (CH_3), 25,2 (CH_2), 29,7 (CH_2), 76,0 (CH), 125,8 (C), 128,9 ($2 \times \text{CH}$), 131,5 ($2 \times \text{CH}$), 133,5 (C), 135,2 (C), 140,0 ($=\text{CH}$), 167,1 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI⁺): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺: 237,0677, encontrado: 237,0676.



(E)-3-(2-Clorobenzilideno)-6-metiltetrahidropiran-2-ona (89d)

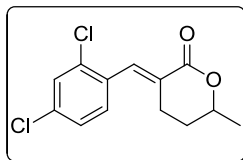
Rendimento 58% (137 mg), sólido branco, p.f. 102,8-104,6 °C.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3055, 2976, 2933, 1701, 1613, 1436, 1256, 1189, 1118, 779.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3), 1,66 (dddd, $J = 5,4, 10,5, 12,0, 14,0$ Hz, 1H, CH_2), 1,90-2,05 (m, 1H, CH_2), 2,62 (dddd, $J = 2,8, 5,4, 12,0, 16,6$ Hz, 1H, CH_2), 2,80 (dddd, $J = 1,7, 3,7, 5,4, 16,6$ Hz, 1H, CH_2), 4,54 (ddq, $J = 2,8, 6,4, 10,5$ Hz, 1H, CH), 7,20-7,50 (m, 4H, CH_{Ar}), 8,02 (apt, $J = 2,2$ Hz, 1H, $=\text{CH}$).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 21,6 (CH_3), 24,6 (CH_2), 29,8 (CH_2), 76,3 (CH), 126,5 (CH), 127,7 (C), 129,9 (CH), 130,0 (CH), 130,1 (CH), 133,6 (C), 134,6 (C), 138,1 ($=\text{CH}$), 166,5 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI⁺): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺: 237,0677, encontrado: 237,0673.



(E)-3-(2,4-Diclorobenzilideno)-6-metiltetrahidropiran-2-ona (89e)

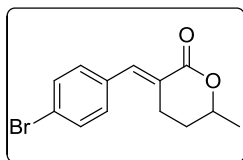
Rendimento 55% (149 mg), sólido branco, p.f. 122,0-124,0 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3088, 2982, 2927, 2904, 1699, 1621, 1585, 1471, 1385, 1271, 1195, 1124, 826.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH_3), 1,55-1,77 (m, 1H, CH_2), 1,90-2,05 (m, 1H, CH_2), 2,58 (dddd, $J = 3,0, 5,3, 11,6, 16,5$ Hz, 1H, CH_2), 2,75 (dddd, $J = 1,5, 3,5, 5,5, 16,5$ Hz, 1H, CH_2), 4,52 (ddq, $J = 2,5, 6,6, 10,2$ Hz, 1H, CH), 7,21-7,30 (m, 2H, CH_{Ar}), 7,45 (sl, 1H, CH_{Ar}), 7,94 (apt, $J = 2,2$ Hz, 1H, =CH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,6 (CH_3), 24,7 (CH_2), 29,8 (CH_2), 76,4 (CH), 127,0 (CH), 128,3 (C), 129,9 (CH), 130,9 (CH), 132,1 (C), 135,3 (C), 135,5 (C), 136,9 (=CH), 166,2 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 271,0287, encontrado: 271,0289.



(E)-3-(4-Bromobenzilideno)-6-metiltetrahidropiran-2-ona (89f)

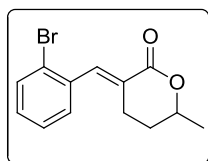
Rendimento 56% (157 mg), sólido branco, p.f. 101,5-103,0 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3082, 2976, 2923, 1705, 1611, 1581, 1485, 1348, 1260, 1189, 1116, 814.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3), 1,55-1,80 (m, 1H, CH_2), 1,95-2,10 (m, 1H, CH_2), 2,72 (dddd, $J = 3,0, 5,6, 11,5, 16,7$ Hz, 1H, CH_2), 2,92 (dddd, $J = 2,0, 3,6, 5,5, 16,7$ Hz, 1H, CH_2), 4,51 (ddq, $J = 2,8, 6,4, 10,2$ Hz, 1H, CH), 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,83 (sl, 1H, =CH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,5 (CH_3), 25,2 (CH_2), 29,7 (CH_2), 76,0 (CH), 123,5 (C), 125,9 (C), 131,7 ($2 \times \text{CH}$), 131,9 ($2 \times \text{CH}$), 133,9 (C), 140,0 (=CH), 167,0 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 281,0172, encontrado: 281,0169.



(E)-3-(2-Bromobenzilideno)-6-metiltetrahidropiran-2-ona (89g)

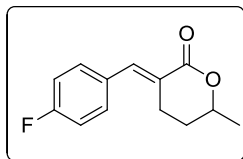
Rendimento 62% (174 mg), sólido amarelo, p.f. 96,0-97,6 °C.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3057, 2980, 2925, 1697, 1611, 1436, 1256, 1189, 1118, 1024, 783.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CH_3), 1,50-1,77 (m, 1H, CH_2), 1,97 (dddd, $J = 2,6, 3,6, 5,6, 14,0$ Hz, 1H, CH_2), 2,57 (dddd, $J = 2,8, 5,6, 11,8, 16,6$ Hz, 1H, CH_2), 2,76 (dddd, $J = 1,8, 3,6, 5,5, 16,6$ Hz, 1H, CH_2), 4,52 (ddq, $J = 2,6, 6,0, 10,2$ Hz, 1H, CH), 7,15-7,37 (m, 3H, CH_{Ar}), 7,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,95 (apt, $J = 2,0$ Hz, 1H, =CH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,7 (CH_3), 24,6 (CH_2), 29,9 (CH_2), 76,4 (CH), 124,7 (C), 127,2 (CH), 127,6 (C), 130,16 (CH), 130,20 (CH), 133,2 (CH), 135,6 (C), 140,5 ($=\text{CH}$), 166,5 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 281,0172, encontrado: 281,0175.



(E)-3-(4-Fluorobenzilideno)-6-metiltetrahidropiran-2-ona (89h)

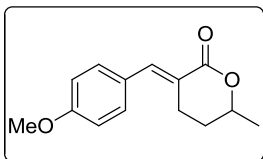
Rendimento 34% (75 mg), sólido amarelo, p.f. 61,5-63,0 °C.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3043, 2980, 2933, 1701, 1615, 1599, 1509, 1269, 1228, 1118, 834.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3), 1,68 (dddd, $J = 5,2, 10,4, 12,1, 14,1$ Hz, 1H, CH_2), 2,02 (dddd, $J = 2,8, 3,2, 5,6, 14,1$ Hz, 1H, CH_2), 2,74 (dddd, $J = 2,8, 5,6, 12,1, 16,7$ Hz, 1H, CH_2), 2,93 (dddd, $J = 2,0, 3,2, 5,2, 16,7$ Hz, 1H, CH_2), 4,51 (ddq, $J = 2,8, 6,4, 10,4$ Hz, 1H, CH), 7,10 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,43 (dd, $J = 5,2, 8,4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,87 (sl, 1H, $=\text{CH}$).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,5 (CH_3), 25,2 (CH_2), 29,8 (CH_2), 75,9 (CH), 115,8 (d, $J = 22,0$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 125,0 (C), 131,4 (d, $J = 3,0$ Hz, C), 132,3 (d, $J = 7,3$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 140,2 ($=\text{CH}$), 163,0 (d, $J = 249,4$ Hz, C), 167,2 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 221,0972, encontrado: 221,0975.



**(E)-6-Metil-3-(4-metoxibenzilideno)-
tetrahidropiran-2-ona (89i)**

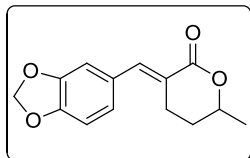
Rendimento 35% (81 mg), sólido amarelo, p.f.
105,5-106,3 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3080, 3029, 2972, 2925, 1699, 1599, 1509, 1271, 1175, 1132, 1022, 842.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CH_3), 1,66 (dddd, $J = 5,2, 10,5, 12,0, 13,6$ Hz, 1H, CH_2), 2,00 (dddd, $J = 2,2, 3,2, 5,5, 13,6$ Hz, 1H, CH_2), 2,74 (dddd, $J = 2,8, 5,5, 12,0, 16,8$ Hz, 1H, CH_2), 2,94 (dddd, $J = 1,8, 3,2, 5,2, 16,8$, 1H, CH_2), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 4,47 (ddq, $J = 2,2, 6,0, 10,5$ Hz, 1H, CH), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,85 (apt, $J = 2,0$ Hz, 1H, =CH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,5 (CH_3), 25,3 (CH_2), 29,8 (CH_2), 55,4 (OCH_3), 75,7 (CH), 114,1 ($2 \times \text{CH}$), 122,6 (C), 127,9 (C), 132,3 ($2 \times \text{CH}$), 141,2 (=CH), 160,4 (C), 167,8 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 233,1172, encontrado: 233,1175.



**(E)-6-Metil-3-(3,4-metilenodioxibenzilideno)-
tetrahidro-piran-2-ona (89j)**

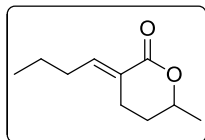
Rendimento 41% (101 mg), sólido amarelo, p.f.
127,3-128,6 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3076, 2976, 2929, 1697, 1609, 1591, 1499, 1271, 1238, 1193, 1095, 1032, 830.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,41 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, CH_3), 1,55-1,80 (m, 1H, CH_2), 2,02 (dddd, $J = 2,3, 3,5, 5,5, 14,2$ Hz, 1H, CH_2), 2,73 (dddd, $J = 2,8, 5,5, 11,7, 16,8$ Hz, 1H, CH_2), 2,95 (dddd, $J = 2,0, 3,5, 5,6, 16,8$ Hz, 1H, CH_2), 4,48 (ddq, $J = 2,3, 6,1, 10,4$ Hz, 1H, CH), 6,00 (s, 2H, CH_2), 6,83-7,00 (m, 3H, CH_{Ar}), 7,82 (apt, $J = 2,1$ Hz, 1H, =CH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,5 (CH_3), 25,3 (CH_2), 29,8 (CH_2), 75,6 (CH), 101,6 (CH_2), 108,6 (CH_{Ar}), 109,9 (CH_{Ar}), 123,3 (C), 126,0 (CH_{Ar}), 129,4 (C), 141,2 (=CH), 148,0 (C), 148,6 (C), 167,5 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 247,0965, encontrado: 247,0965.



(E)-3-(But-1-ilideno)-6-metiltetrahidropiran-2-ona (89k)

Rendimento 46% (77 mg), óleo amarelo pálido.

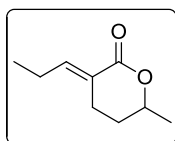
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2962, 2933, 1715, 1636, 1448, 1387, 1275, 1087, 940.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3), 1,49 (sxt, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2), 1,62 (dddd, $J = 5,6, 10,4, 12,3, 14,0$, 1H, CH_2), 1,96 (dddd, $J = 2,4, 3,2, 5,6, 14,0$ Hz, 1H, CH_2), 2,08-2,15 (m, 2H, CH_2), 2,33-2,43 (m, 1H, CH_2), 2,57-2,64

(m, 1H, CH₂), 4,38 (ddq, $J = 2,4, 6,4, 10,4$ Hz, 1H, CH), 7,04 (tt, $J = 2,4, 7,4$ Hz, 1H, =CH).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 14,0 (CH₃), 21,5 (CH₃), 21,6 (CH₂), 23,0 (CH₂), 29,5 (CH₂), 30,5 (CH₂), 75,7 (CH), 125,0 (C), 146,3 (=CH), 167,1 (C=O).

HRMS (ESI+): m/z calculado para C₁₀H₁₇O₂ [M + H]⁺: 169,1223, encontrado: 169,1226.



(E)-3-(Prop-1-ilideno)-6-metiltatrehidropiran-2-ona (891)

Rendimento 52% (80 mg), óleo amarelo pálido

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH₃), 1,35 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH₃), 1,60 (dddd, $J = 5,4, 10,6, 12,4, 13,7$ Hz, 1H, CH₂), 1,94 (dddd, $J = 2,4, 3,0, 5,6, 13,7$ Hz, 1H, CH₂), 2,10-2,18 (m, 2H, CH₂), 2,31-2,41 (m, 1H, CH₂), 2,55-2,62 (m, 1H, CH₂), 4,33-4,40 (m, 1H, CH), 6,99 (tt, $J = 2,4, 7,2$ Hz, 1H, =CH).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 12,7 (CH₃), 21,4 (CH₃), 21,8 (CH₂), 22,7 (CH₂), 29,5 (CH₂), 75,7 (CH), 124,5 (C), 147,7 (=CH), 167,1 (C=O).

7.5. Síntese das δ -lactonas **107** a partir dos brometos alílicos **18** e do propionilacetato de etila (**108**)

A síntese das δ -lactonas **107** foi realizada a partir dos brometos alílicos **18** e propionilacetato de etila (**108**) em quatro etapas reacionais, de forma *one-pot* e utilizando aquecimento convencional em banho de óleo. Os procedimentos das quatro etapas reacionais estão descritos a seguir.

Etapa 1: a um balão reacional adicionou-se 1,3 mmol de propionilacetato de etila (**108**) e 1,2 mmol de hidróxido de sódio em 2,0 mL de 2-propanol/água (1:1, v/v). A mistura reacional permaneceu a temperatura ambiente e sob agitação constante por 10 minutos. Em seguida, transferiu-se a mesma para um balão contendo o brometo alílico **18** e a solução resultante foi aquecida a 80 °C por 30 minutos.

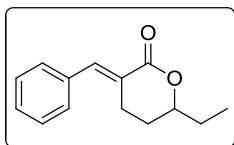
Etapa 2: após a primeira etapa, o sistema foi resfriado, adicionou-se ao mesmo 5,0 mmol de hidróxido de sódio e a reação foi mantida em refluxo por 40-60 minutos.

Etapa 3: finalizada a Etapa 2 e após resfriamento da mistura reacional, adicionou-se 1,0 mmol de boroidreto de sódio e a reação foi conduzida a 80 °C por 30 minutos.

Etapa 4: após a terceira etapa o sistema foi resfriado, foram adicionados 4 mL de HCl 6 M e a reação foi mantida sob refluxo por 60 minutos.

Após as quatro etapas reacionais, o sistema foi resfriado, a mistura reacional foi diluída em diclorometano e a fase orgânica foi tratado com solução saturada de bicarbonato de sódio ($\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$) e

solução saturada de cloreto de sódio. Em seguida, o extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄ anidro e concentrado em um rota-evaporador. As δ -lactonas **107** foram obtidas após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (8:2, v/v).



(E)-3-(Benzilideno)-6-etiltetrahidropiran-2-ona (Za) (104a)

Rendimento 58% (125 mg), sólido, p.f. 62,7-

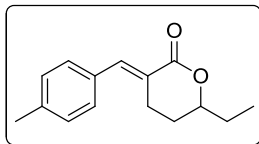
64,5 °C

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3055, 3025, 2970, 2935, 1703, 1609, 1489, 1261, 1187, 1120, 777, 698.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, CH₃), 1,61-1,84 (m, 3H, CH₂), 2,00 (dddd, $J = 2,4, 3,0, 5,6, 13,8$ Hz, 1H, CH₂), 2,74 (dddd, $J = 3,0, 5,6, 12,2, 16,9$ Hz, 1H, CH₂), 2,97 (dddd, $J = 1,8, 3,0, 5,2, 16,9$ Hz, 1H, CH₂), 4,27 (dddd, $J = 2,4, 5,6, 7,0, 10,5$ Hz, 1H, CH), 7,32-7,45 (m, 5H, CH_{arom}), 7,90 (apt, $J = 2,2$ Hz, 1H, CH).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 9,39 (CH₃), 25,2 (CH₂), 27,5 (CH₂), 28,5 (CH₂), 80,8 (CH), 125,7 (C), 128,6 (2 x CH_{Ar}), 129,2 (CH), 130,3 (2 x CH_{Ar}), 135,2 (C), 141,2 (CH), 167,4 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para C₁₄H₁₆O₂ [M + H]⁺: 217,1223, encontrado: 217,1223.



(E)-3-(4-Metilbenzilideno)-6-etiltetrahidropiran-2-ona (104b)

Rendimento 60% (138 mg), sólido, p.f. 71,8-73,6 °C

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3049, 3025, 2964, 2933, 1699, 1615, 1511, 1277, 1114, 818.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, CH_3), 1,59-1,84 (m, 3H, CH_2), 1,99 (dddd, $J = 2,7, 3,1, 5,2, 14,0$ Hz, 1H, CH_2), 2,36 (s, 3H, CH_3), 2,73 (dddd, $J = 3,0, 5,5, 12,0, 16,8$ Hz, 1H, CH_2), 2,95 (dddd, $J = 1,8, 3,1, 5,2, 16,8$ Hz, 1H, CH_2), 4,21-4,28 (m, 1H, CH), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7,86 (sl, 1H, CH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 9,36 (CH_3), 21,4 (CH_3), 25,2 (CH_2), 27,5 (CH_2), 28,4 (CH_2), 80,6 (CH), 124,7 (C), 129,4 (2 x CH_{Ar}), 130,4 (2 x CH_{Ar}), 132,4 (C), 139,5 (C), 141,3 (CH), 167,6 (C=O).

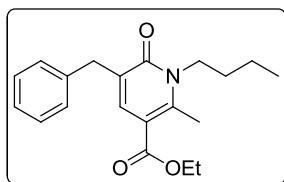
EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 231,1380, encontrado: 231,1378.

7.6. Síntese das 2-piridinonas **96** a partir dos brometos alílicos **18**

As 2-piridinonas **96** foram obtidas a partir dos intermediários cetodiestéres **91**, os quais foram preparados pela alquilação dos brometos alílicos **18** com acetoacetato de etila (**90**), conforme descrito na Etapa 1 das seções 7.4 e 7.5. Os ceto diésteres **91** foram obtidos após um simples tratamento aquoso: depois da formação dos mesmos, o meio

reacional foi diluído em diclorometano, a fase orgânica foi lavada com água, HCl 1 M e solução saturada de cloreto de sódio, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada em um rota-evaporador. O óleo resultante foi utilizado diretamente, sem qualquer purificação adicional.

Na Etapa 2, aos cetodiesteres **91** adicionou-se 2 mmol de amina (R'NH₂), 0,1 mmol (5,7 µL) de ácido acético e, em seguida, o sistema foi submetido a irradiação por micro-ondas, a 120 °C por 20 minutos (potência máxima = 200 W; pressão máxima = 200 psi; tempo de rampa = 2 min; com agitação constante e resfriamento ao fim da reação). Após a segunda etapa, adicionou-se 1,0 mmol de boroidreto de sódio e a reação prosseguiu por 18 horas a temperatura ambiente (Etapa 3). Em seguida, a mistura resultante foi diluída em diclorometano, lavada com HCl 1 M e solução saturada de cloreto de sódio, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada em um rota-evaporador. As 2-piridononas **96** foram purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (9:1, v/v).



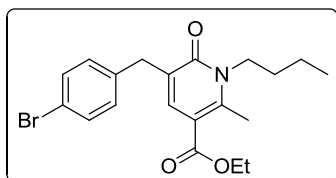
3-Benzil-N-butil-5-carboetoxi-6-metilpiridin-2-ona (96a)

Rendimento 48%, óleo amarelado.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃), 1,41 (sxt, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 1,60-1,67 (m, 2H, CH₂), 2,74 (s, 3H, CH₃), 3,83 (s, 2H, CH₂), 4,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂), 4,23 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 7,16-7,21 (m, 1H, CH_{Ar}), 7,25-7,30 (m, 4H, CH_{Ar}), 7,60 (sl, 1H, CH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13,7 (CH_3), 14,2 (CH_3), 17,1 (CH_3), 20,3 (CH_2), 30,5 (CH_2), 36,7 (CH_2), 45,0 (CH_2), 60,8 (CH_2), 109,1 (C), 126,2 (CH_{Ar}), 128,4 (2 x CH_{Ar}), 129,1 (2 x CH_{Ar}), 136,8 (C), 136,9 (CH), 139,5 (C), 150,5 (C), 162,7 (C=O), 166,1 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: 328,1907, encontrado: 328,1902.



3-(4-Bromobenzil)-N-butil-5-carboetoxi-6-metilpiridin-2-ona (96f)

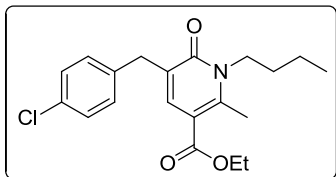
Rendimento 32%, sólido branco, p.f. 61,5-63,0 °C.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3066, 2960, 2872, 1703, 1648, 1550, 1489, 1263, 1175, 1040, 842, 781.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,41 (sxt, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 1,58-1,66 (m, 2H, CH_2), 2,75 (s, 3H, CH_3), 3,76 (s, 2H, CH_2), 4,07 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, CH_2), 4,26 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,62 (sl, 1H, CH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13,8 (CH_3), 14,4 (CH_3), 17,2 (CH_3), 20,4 (CH_2), 30,6 (CH_2), 36,4 (CH_2), 45,1 (CH_2), 60,9 (CH_2), 109,2 (C), 120,2 (C), 127,8 (C), 130,8 (2 x CH_{Ar}), 131,5 (2 x CH_{Ar}), 137,2 (CH), 138,7 (C), 150,9 (C), 162,7 (C=O), 166,1 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 406,1012, encontrado: 406, 1008.



***N*-Butil-3-(4-clorobenzil)-5-carboetoxi-6-metilpiridin-2-ona (96c)**

Rendimento 45%, óleo amarelado.

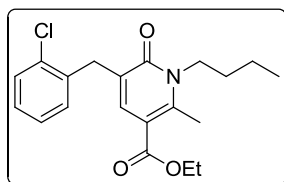
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3045, 2962, 2872,

1713, 1650, 1548, 1489, 1277, 1046, 806.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,40 (sxt, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 1,58-1,65 (m, 2H, CH_2), 2,74 (s, 3H, CH_3), 3,77 (s, 2H, CH_2), 4,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2), 4,25 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,62 (sl, 1H, CH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13,7 (CH_3), 14,3 (CH_3), 17,2 (CH_3), 20,4 (CH_2), 30,5 (CH_2), 36,3 (CH_2), 45,0 (CH_2), 60,9 (CH_2), 109,2 (C), 127,8 (C), 128,5 (2 x CH_{Ar}), 130,4 (2 x CH_{Ar}), 132,0 (C), 137,1 (CH), 138,1 (C), 150,8 (C), 162,6 (C=O), 166,0 (C=O).

EMAR (ESI⁺): m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺: 384,1337, encontrado: 384,1235.



***N*-Butil-3-(2-clorobenzil)-5-carboetoxi-6-metilpiridin-2-ona (96d)**

Rendimento 46%, líquido amarelado.

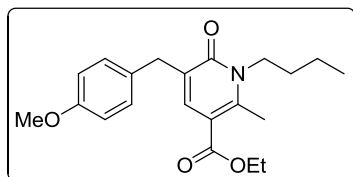
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3062, 2962, 2872, 1711,

1650, 1550, 1469, 1277, 1046, 751.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3), 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,44 (sxt, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2), 1,62-1,70 (m, 2H, CH_2), 2,77 (s, 3H, CH_3), 3,97 (s, 2H, CH_2), 4,12 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H,

CH₂), 4,22 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 7,14-7,21 (m, 2H, CH_{Ar}), 7,30-7,36 (m, 2H, CH_{Ar}), 7,57 (sl, 1H, CH).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 13,7 (CH₃), 14,1 (CH₃), 17,1 (CH₃), 20,3 (CH₂), 30,4 (CH₂), 34,1 (CH₂), 44,9 (CH₂), 60,7 (CH₂), 109,1 (C), 126,4 (C), 126,8 (CH), 127,8 (CH), 129,5 (CH), 131,3 (CH), 134,4 (C), 136,9 (C), 137,2 (CH), 150,5 (C), 162,6 (C=O), 166,0 (C=O).



***N*-Butil-5-carboetoxi-6-metil-3-(4-metoxibenzil)piridin-2-ona (96i)**

Rendimiento 62%, líquido incolor.

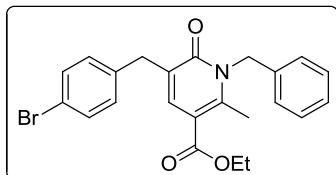
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3059, 2959, 2874,

1711, 1648, 1550, 1511, 1246, 1044, 797.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₃), 1,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH₃), 1,42 (sxt, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 1,60-1,68 (m, 2H, CH₂), 2,75 (s, 3H, CH₃), 3,77 (s, 2H, CH₂), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 4,09 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, CH₂), 4,25 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH₂), 6,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,59 (sl, 1H, CH).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 13,8 (CH₃), 14,4 (CH₃), 17,2 (CH₃), 20,5 (CH₂), 30,6 (CH₂), 36,0 (CH₂), 45,1 (CH₂), 55,4 (OCH₃), 60,9 (CH₂), 109,3 (C), 114,1 (2 x CH_{Ar}), 128,9 (C), 130,2 (2 x CH_{Ar}), 131,7 (C), 136,8 (CH), 139,0 (C), 150,4 (C), 158,3 (C), 162,9 (C=O), 166,3 (C=O).

EMAR (ESI⁺): m/z calculado para C₂₁H₂₇NO₄ [M + H]⁺: 358,2013, encontrado: 358,2010.



N-Benzil-3-(4-bromobenzil)-5-carboetóxi-6-metilpiridin-2-ona (96m)

Rendimento 36%, sólido branco, p.f. 92,5-93,4 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3031, 2980, 1703, 1648, 1548, 1263, 1167, 779.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 2,69 (s, 3H, CH_3), 3,86 (s, 2H, CH_2), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 5,44 (sl, 2H, CH_2), 7,09 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,24-7,33 (m, 3H, CH_{Ar}), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7,72 (sl, 1H, CH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (CH_3), 17,7 (CH_3), 36,5 (CH_2), 48,1 (CH_2), 61,1 (CH_2), 109,6 (C), 120,3 (C), 126,4 (2 x CH_{Ar}), 127,6 (2 x CH_{Ar}), 128,1 (C), 129,0 (2 x CH_{Ar}), 130,9 (2 x CH_{Ar}), 131,6 (CH_{Ar}), 136,0 (C), 137,6 (CH), 138,6 (C), 151,7 (C), 163,1 (C=O), 165,9 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 440,0856, encontrado: 440,0859.

8. Referências

1. Rocha, D. R.; Ferreira, V. F.; Santos W. C. Aspectos da Síntese Orgânica no Desenvolvimento de Métodos e de Moléculas Biologicamente Ativas; *Revista Científica da Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange* **2008**, 2, 9-22 .
2. Correia, C. R. D.; Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F. Vinte e Cinco Anos de Reações, Estratégias e Metodologias em Química Orgânica; *Química Nova* **2002**, 25, 82-89.
3. Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice; *Chemical Society Reviews* **2010**, 39, 301-312.
4. Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery: A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases; *Journal of Combinatorial Chemistry* **1999**, 1, 55-68.
5. Saini, M. S.; Kumar, A.; Dwivedi, J.; Singh, R. A review: Biological significances of heterocyclic compounds; *International Journal of Pharmaceutical Science and Research* **2013**, 4, 66-77.
6. Singh, R.; Chouhan, A. An Overview of Biological Importance of Pyrimidines; *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2014**, 3, 574-97.

7. Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. Recent Advances in the Baylis-Hillman Reaction and Applications; *Chemical Reviews* **2003**, 103, 811-892.
8. Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Tsui, H. C. Development of Aliphatic Alcohols as Nucleophiles for Palladium-Catalysed DYKAT Reactions: Total Synthesis of (+)-Hippospongiic Acid A; *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 7014-7024.
9. Teng, H. L.; Huang, H.; Tao, H. Y.; Wang, C. J. Morita-Baylis-Hillman Adducts as Effective Dipolarophiles in Copper(I)-catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition with Azomethine Ylides: Asymmetric Construction of Pyrrolidine Derivatives Containing Quaternary Stereogenic Center; *Chemical Communications* **2011**, 47, 5494-5496.
10. Shanmugam, P.; Viswambharan, B.; Madhavan, S. Synthesis of Novel Functionalized 3-Spiropyrrrolizidine and 3-Spiropyrrrolidine Oxindoles from Baylis-Hillman Adducts of Isatin and Heteroaldehydes with Azomethine Ylides via [3+ 2]-Cycloaddition; *Organic Letters* **2007**, 9, 4095-4098.
11. Conceição, H. P. Síntese de α -Arilideno- δ -Lactonas a Partir de Brometos Alílicos Funcionalizados: Estudo das Etapas Reacionais e Caracterização dos Intermediários; *Dissertação de Mestrado*, UFSC, Florianópolis, **2014**.
12. Ferreira, M.; Bisol, T. B.; Russo, T. V. C.; Conceição, H. P.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. One-Pot Synthesis of α -Ylidene δ -

- Lactones from Functionalized Allylic Bromides in a Water–Isopropanol Medium; *Synthesis* **2017**, 49, 667-676.
13. Morita, K. I.; Suzuki, Z.; Hirose, H. A tertiary phosphine-catalyzed reaction of acrylic compounds with aldehydes; *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1968**, 41, 2815.
14. Coelho, F.; Almeida, W. P. Reação de Baylis-Hillman: Uma Estratégia para a Preparação de Intermediários Multifuncionalizados para Síntese Orgânica; *Química Nova* **2000**, 23, 98-101.
15. Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. Dualistic Nature of the Mechanism of the Morita–Baylis–Hillman Reaction Probed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry; *Journal of Organic Chemistry* **2009**, 74, 3031-3037.
16. Wei, Y.; Shi, M. Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Morita–Baylis–Hillman/aza-Morita–Baylis–Hillman Reactions; *Chemical Reviews* **2013**, 113, 6659-6690.
17. Hill, J. S.; Isaacs, N. S. Mechanism of α - Substitution Reactions of Acrylic Derivatives; *Journal of Physical Organic Chemistry* **1990**, 3, 285-288.
18. Perlmutter, P.; Puniani, E.; Westman, G. The Reactions of Aryl Acrylates Under Baylis-Hillman Conditions; *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 1715-1718.
19. Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. Reevaluation of the mechanism of the Baylis–Hillman reaction:

- implications for asymmetric catalysis; *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 117, 1734-1736.
20. Aggarwal, V. K.; Dean, D. K.; Mereu, A.; Williams, R. Rate Acceleration of the Baylis-Hillman Reaction in Polar Solvents (Water and Formamide). Dominant Role of Hydrogen Bonding, not Hydrophobic Effects, is Implicated; *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 510-514.
21. Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. Baylis-Hillman Mechanism: a New Interpretation in Aprotic Solvents; *Organic Letters* **2005**, 7, 147-150.
22. Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. A New Interpretation of the Baylis-Hillman Mechanism; *Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70, 3980-3987.
23. Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman Reaction: A Computational Investigation; *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129, 15513-15525.
24. Buchholz, R.; Hoffmann, H. M. R. α -Methylidene- and α -Alkylidene- β -lactams from Nonproteinogenic Amino Acids; *Helvetica Chimica Acta* **1991**, 74, 1213-1220.
25. Gruiec, A.; Foucaud, A.; Moinet, C. Reactivity of Silica Gel Supported Copper(II) Bromide. Regioselective Synthesis of Allylic Bromides; *New Journal of Chemistry* **1991**, 15, 943-947.

26. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madan, C. Montmorillonite Clay-Catalyzed Stereoselective Syntheses of Aryl-Substituted (*E*)- and (*Z*)-Allyl Iodides and Bromides; *New Journal of Chemistry* **2001**, 25, 1114-1117.
27. Das, B.; Banerjee, J.; Ravindranath, N. A Simple and Facile Stereoselective Synthesis of (*Z*)- and (*E*)-Allyl Halides Catalyzed by Silica Supported Sodium Hydrogen Sulfate: Factors Influencing the Yields and Stereochemistry of Allyl Halides; *Tetrahedron* **2004**, 60, 8357-8361.
28. Sá, M. M.; Ramos, M. D.; Fernandes, L. Fast and Efficient Preparation of Baylis–Hillman-Derived (*E*)-Allylic Azides and Related Compounds in Aqueous Medium; *Tetrahedron* **2006**, 62, 11652-11656.
29. Das, B.; Venkateswarlu, K.; Krishnaiah, M.; Holla, H.; Majhi, A. A Rapid and Efficient Stereoselective Synthesis of (*Z*)- and (*E*)- Allyl Bromides from Baylis–Hillman Adducts Using Bromo (dimethyl) sulfonium Bromide; *Helvetica Chimica Acta* **2006**, 89, 1417-1421.
30. Ferreira, M.; Fernandes, L.; Sá M.M. A Highly Efficient and General Method for the Preparation of (*Z*)-Allylic Bromides Derived from Morita-Baylis-Hillman Adducts; *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2009**, 20, 564-568.
31. Lee, K. Y.; Kim S. C.; Kim, J. N. Regioselective synthesis of 1-arylnaphthalenes from *N*-tosylaziridine derivatives; *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 977-980.

32. Fernandes, L.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. Simple Access to 2-Methylalk-2-enoates and Insect Pheromones by Zinc-Promoted Reduction of Baylis–Hillman-Derived Allylic Bromides; *Tetrahedron* **2004**, 60, 9983-9989.
33. Kim, J.; Lee, K. Synthesis of Cyclic Compounds from the Baylis-Hillman Adducts; *Current Organic Chemistry* **2002**, 6, 627-645.
34. Sá, M. M.; Fernandes, L.; Ferreira, M.; Bortoluzzi, A. J. Synthesis of Allylic Thiocyanates and Novel 1,3-Thiazin-4-ones from 2-(Bromomethyl)Alkenoates and S-Nucleophiles in Aqueous Medium; *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 1228-1232.
35. Pandey, G.; Kant, R.; Batra, S. A General Route to the Synthesis of Indoloazocines Using Allyl Bromides Prepared from Morita–Baylis–Hillman Adducts; *Tetrahedron Letters* **2015**, 56, 930-933.
36. Park, S.; Kim, I. Electron-Withdrawing Group Effect in Aryl Group of Allyl Bromides for the Successful Synthesis of Indolizines via a Novel [3+3] Annulation Approach; *Tetrahedron* **2015**, 71; 1982-1991.
37. Ge, S. Q.; Yang, X.; Wu, B.; Xia, M. Base-Dependent Cascade Synthesis of Novel Pyrano [3,2-c] coumarin Derivatives from Baylis–Hillman Bromide; *Synthetic Communications* **2010**, 40, 1009-1021.
38. Şardan, M.; Sezer, S.; Gunel, A.; Akkaya, M.; Tanyeli, C. Synthesis and Biological Evaluation of Optically Active

- Conjugated γ -and δ -Lactone Derivatives; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, 22, 5814-5818.
39. Marco, J. A.; Carda, M. Recent Advances in the Field of Naturally Occuring 5,6-Dihydropiran-2-ones; *Natural Lactones and Lactams*, Wiley-VCH, **2013**, 51-100.
40. Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Werner, D.; Karin, A.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. Tumor Inhibitors. XXXI. Vernolepin, a Novel Elemanolide Dilactone Tumor Inhibitor from *Vernonia Hymenolepis*; *Journal of the American Chemical Society* **1968**, 90, 3596-3597.
41. Kupchan, S. M.; Eakin, M.; Thomas, A. Tumor inhibitors. 69. Structure-cytotoxicity relations among the sesquiterpene lactones; *Journal of Medicinal Chemistry* **1971**, 14, 1147-1152.
42. Janecka, A.; Wirebska, A.; Gach, K.; Fichna, J.; Janecki, T. Natural and Synthetic α -Methylenelactones and α -Methylenelactams with Anticancer Potential; *Drug Discovery Today* **2012**, 17, 561-572.
43. Reddy, D. V.; Gowravaran, S.; Tadikamalla, P. R.; Jhillu, S. W. Total Synthesis of Anticancer Agent EBC-23; *Organic Letters* **2016**, 18, 4202-4205.
44. Kumar, V.; Mahajan, A.; Chibale, K. Synthetic Medicinal Chemistry of Selected Antimalarial Natural Products; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, 17, 2236-2275.

45. Budhiraja, R.; Krishan, P.; Sudhir, S. Biological activity of withanolides; *Journal of Scientific and Industrial Research* **2000**, 59, 904-911.
46. May, W.; Peterson, R.; Chang, S. S. Synthesis of Some Unsaturated Lactones and Their Relationship to Deep-Fat Fried Flavour; *Journal of Food Science* **1978**, 43, 1248-1252.
47. Fukui, M.; Okamoto, S.; Sano, T.; Nakata, T.; Oishi, T. β -Hydroxy- δ -lactones as Chiral Building Blocks Involving 1,3-Dihydroxyl Functions. 1. New Strategies for Stereoselective Construction of 2-Methyl-3,5-Dihydroxy Esters; *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1990**, 38, 2890-2892.
48. García, C.; Martín, T.; Martín, V. S. β -Hydroxy- γ -Lactones as Chiral Building Blocks for the Enantioselective Synthesis of Marine Natural Products; *Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66, 1420-1428.
49. Smith, T. E.; Djang, N.; Velander, A. J.; Downey, C. W.; Carroll, K. A.; van Alphen, S. Versatile asymmetric synthesis of the kavalactones: first synthesis of (+)-kavain. *Organic Letters* **2004**, 6, 2317-2320.
50. Lehmann, J.; Pohl, U. Indoles, VII 4,9-Dihydropyrano [3,4-b]indol-1(3H)-ones from Meta-Substituted α -Phenylhydrazono- δ -Lactones - Synthesis and Regioselectivity; *Archiv der Pharmazie* **1988**, 321, 885-887.
51. Benedeković, G.; Kovacevic, I.; Popsavin, N.; Francuz, J.; Kojic, V.; Bogdanovic, G.; Popsavin, V. New antitumour

- agents with α,β -unsaturated δ -lactone scaffold: Synthesis and antiproliferative activity of (-)-cleistenolide and analogues; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, 26, 3318-3321.
52. Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K. Discodermolide: a New Bioactive Polyhydroxylated Lactone from the Marine Sponge *Discodermia Dissoluta*; *Journal of Organic Chemistry* **1990**, 55, 4912-4915.
53. Juliawaty, L. D.; Kitajima, M.; Takayama, H.; Achmad, S. A.; Aimi, N. A 6-Substituted-5,6-Dihydro-2-Pyrone from *Cryptocarya Strictifolia*; *Phytochemistry* **2000**, 54, 989-993.
54. Huang, C. Y.; Liaw, C. C.; Chen, B. W.; Chen, P. C.; Su, J. H.; Sung, P. J.; Dai, C. F.; Chiang, M. Y.; Sheu, J. H. Withanolide-Based Steroids from the Cultured Soft Coral *Sinularia brassica*; *Journal of Natural Products* **2013**, 76, 1902-1908.
55. Kozikowski, A. P.; Nieduzak, T. R.; Scripko, J. Hydroxymercuration-Reductive Coupling Route to δ -lactones. Synthesis of Malyngolide, an Antibiotic from a Marine Blue-Green Alga; *Organometallics* **1982**, 1, 675-676.
56. Tsunoi S.; Ryu, I.; Sonoda, N. Remote Carbonylation. The Synthesis of δ -Lactones from Saturated Alcohols and Carbon Monoxide; *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, 5473-5474.
57. Li, Y.; Yu, Z.; Alper, H. Palladium-Catalyzed Synthesis of Highly Substituted Endocyclic Enol Lactones via a Three-

- Component Coupling Reaction in an Ionic Liquid; *Organic Letters* **2007**, 9, 1647-1649.
58. Wu, Y.; Wang, D.; Gao, Y.; Feng, J.; Zhang, X. New α -Methylene- γ -Butyrolactone Derivatives as Potential Fungicidal Agents: Design, Synthesis and Antifungal Activities; *Molecules* **2016**, 21, 130-152.
59. Modranka, J.; Albrecht, A.; Jakubowsky, R.; Krawczyk, H.; Rózalski, M.; Krajewska, U.; Janecka, A.; Wyrebska, A.; Rózalska, B; Janecki, T. Synthesis and Biological Evaluation of α -Methylidene- δ -Lactones with 3,4-Dihydrocoumarin Skeleton; *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, 20, 5017-5026.
60. Kitson, R. R.; Millemaggi, A.; Taylor, R. J. The Renaissance of α - Methylene- γ - Butyrolactones: New Synthetic Approaches; *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, 48, 9426-9451.
61. McMurry, J. E.; Dushin, R. G. Total Synthesis of (+/-)-Isolobophytolide and (+/-)-Crassin by Titanium-Induced Carbonyl Coupling; *Journal of the American Chemical Society* **1990**, 112, 6942-6949.
62. Zhang, S.; Won, Y. K.; Ong, C. N.; Shen, H. M. Anti-Cancer Potential of Sesquiterpene Lactones: Bioactivity and Molecular Mechanisms; *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents* **2005**, 5, 239-249.

63. Pati, H. N.; Das, U.; Sharma, R. K.; Dimmock, J. R. Cytotoxic Thiol Alkylators; *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **2007**, *7*, 131-139.
64. Gach, K.; Szymansky, J.; Pomorska, D.; Dlugosz, A.; Modranka, J.; Janecki, T.; Janecka, A. Combined Effects of Anticancer Drugs and New Synthetic α -Methylene- δ -Lactones on MCF-7 Cells; *Tumor Biology* **2015**, *36*, 5971-5977.
65. Albrecht, A.; Albrecht, L.; Janecki, T. Recent Advances in the Synthesis of α -Alkylidene-Substituted δ -Lactones, γ -Lactams and δ -Lactams; *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 2747-2766.
66. Singh, V.; Batra, S. Convenient Synthesis of Substituted α -Methylene- δ -Valerolactones in Aqueous Medium Using Baylis-Hillman Chemistry; *Synthesis* **2006**, 63-72.
67. Ramachandran, P. V.; Bhattacharyya, A. Synthesis of α -Alkylidene- δ -Valerolactones via the Conjugate Addition of Ketone Enolates to Functionalized Allyl Acetates; *Heterocycles* **2010**, *80*, 863-872.
68. Mandal, S. K.; Paira, M.; Roy, S. C. Titanocene(III) Chloride Mediated Radical-Induced Addition to Baylis-Hillman Adducts: Synthesis of (*E*)- and (*Z*)-Trisubstituted Alkenes and α -Methylene/Arylidene δ -Lactones. *Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 3823-3827.
69. Wang, J.; Wei, X.; Qin, X.; Lin, X.; Zhou, X.; Liao, S.; Yang, B.; Liu, J.; Tu, Z.; Liu, Y. Arthpyrones A-C, Pyridone

- Alkaloids from a Sponge-Derived Fungus *Arthrinium arundinis* ZSDS1-F3; *Organic Letters* **2015**, 17, 656-659.
70. de Silva, E. D.; Geiermann, A. S.; Mitova, M. I.; Kuegler, P.; Blunt, J. W.; Cole, A. L. J.; Munro, M. H. G. Isolation of 2-Pyridone Alkaloids from a New Zealand Marine-Derived *Penicillium* species; *Journal of Natural Products* **2009**, 72, 477-479.
71. Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. Plant Antitumor Agents. I. The Isolation and Structure of Camptothecin, a Novel Alkaloidal Leukemia and Tumor Inhibitor from *Camptotheca acuminata*; *Journal of the American Chemical Society* **1966**, 88, 3888-3890.
72. Jessen, H. J.; Gademann, K. 4-Hydroxy-2-Pyridone Alkaloids: Structures and Synthetic Approaches; *Natural Product Reports* **2010**, 27, 1168-1185.
73. Shandil, Y.; Chauhan, G. S.; Kumar, P. Antimicrobial Properties of Bio- Inspired Poly (4- Vinyl- 2- Pyridone) and Its N- Alkylated Cationic Derivatives; *Polymer International* **2017**, 66, 119-125.
74. Cocco, M. T.; Congiu, C.; Onnis, V. Synthesis and Antitumour Activity of 4-Hydroxy-2-Pyridone Derivatives; *European Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, 35, 545-552.
75. Fan, X.; Feng, D.; Qu, Y.; Zhang, X.; Wang, J.; Loiseau, P. M.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E. Practical and Efficient Synthesis of Pyrano[3,2-c]Pyridone, Pyrano[4,3-b]Pyran and

- Their Hybrids with Nucleoside as Potential Antiviral and Antileishmanial Agents; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20, 809-813.
76. Snider, B. B.; Lu, Q. Total Synthesis of (\pm)-Leporin A; *Journal of Organic Chemistry* **1996**, 61, 2839-2844.
77. Fernando, S. R. L.; Maharroof, U. S. M.; Deshayes, K. D.; Kinstle, T. H.; Ogawa, M. Y. A Negative Activation Energy for Luminescence Decay: Specific Solvation Effects on the Emission Properties of Bis (2,2'-bipyridine)(3,5-dicarboxy-2,2'-bipyridine) Ruthenium(II) Chloride; *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, 5783-5790.
78. Lin, C. H.; Tsai, M. R.; Wang, W. S.; Chang, N. C. An Efficient Approach to 3,4-Disubstituted Pyridin-2-ones. Formal Synthesis of Mappicine Ketone; *Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68, 5688-5691.
79. Rigby, J. H.; Lee, C. S. Preparation of Highly Substituted 4-Aminopyridones via the Reaction of 2-Methylene Dihydrobenzimidazole with Vinyl Isocyanates; *Organic Letters* **2003**, 5, 1151-1153.
80. Cook, P. D.; Day, R. T.; Robins, R. K. An Improved Synthesis of 3- Deazaeytosine, 3- Deazauracil, 3- Deazacytidine, and 3- Deazauridine; *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1977**, 14, 1295-1298.
81. Zhao, X. L.; Yang, K. F.; Zhang, Y. P.; Fu, X. H.; Xu, L. W. A New Synthetic Approach to Polysubstituted-2-Pyridones from

- Enamino Esters and Diethyl Ethoxymethylenemalonate Under Catalyst-and Solvent-Free Conditions; *Tetrahedron Letters* **2016**, 57, 321-324.
82. Mijin, D. Ž.; Markovic, J. M.; Brkovic, D. V.; Marinkovic, A. D. Microwave-Assisted Synthesis of 2-Pyridone and 2-Pyridone-Based Compounds; *Chemical Industry/Hemijaska Industrija* **2014**, 68, 1-14.
83. Poudel, T. N.; Lee, Y. R.; Kim, S. H. Eco-Friendly Synthesis of Diverse and Valuable 2-Pyridones by Catalyst and Solvent-Free Thermal Multicomponent Domino Reaction; *Green Chemistry* **2015**, 17, 4579-4586.
84. Singh, V.; Yadav, G. P.; Maulik, P. R.; Batra, S. Synthesis of Substituted 3-Methylene-2-Pyridones from Baylis–Hillman Derivatives and Its Application for the Generation of 2-Pyridone Substituted Spiroisoxazolines; *Tetrahedron* **2008**, 64, 2979-2991.
85. Sá, M. M.; Ferreira, M.; Caramori, G. F.; Zaramello, L.; Bortoluzzi, A. J.; Faggion Jr., D.; Domingos, J. B. Investigating the Ritter Type Reaction of α -Methylene- β -hydroxy Ester in Acidic Medium: Evidence for the Intermediacy of an Allylic Cation; *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, 5180-5187.
86. Ferreira M. Nova Metodologia de Bromação dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman e sua Utilização como Intermediários

Sintéticos na Preparação de Heterociclos; Trabalho de Conclusão de Curso (*Grau Bacharel*), Universidade Federal de Santa Catarina, **2008**.

87. Ferreira, M.; Bisol, T. B.; Motta, L. M.; Sá, M. M. Síntese de δ -lactonas a partir de derivados alquilados da reação de Morita-Baylis-Hillman; *33^a SBQ 2010*, Águas de Lindóia - SP, pôster ORG 116.
88. Brandt, C. A.; da Silva, A. C. M. P.; Pancote, C. G.; Brito, C. L.; da Silveira, M. A. B. Efficient Synthetic Method for β -Enamino Esters Using Ultrasound; *Synthesis* **2004**, 1557-1559.

Apêndice – Espectros dos compostos sintetizados

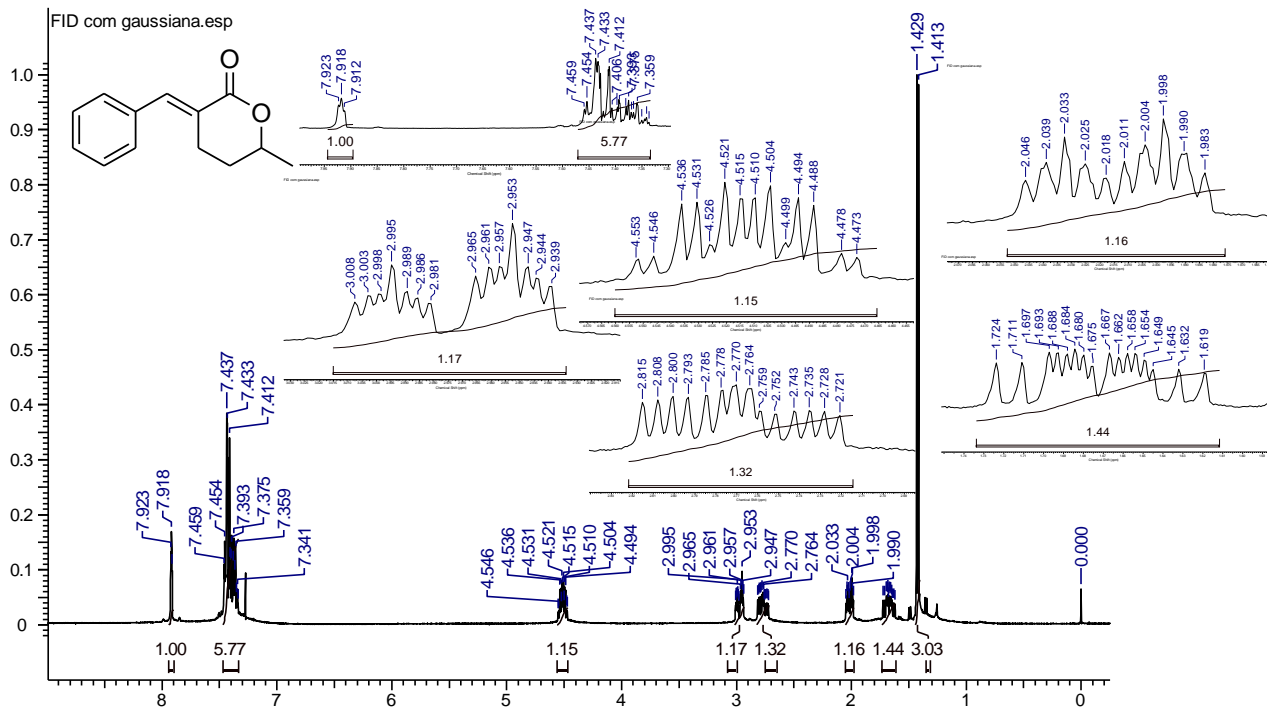


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da δ -Lactona 89a.

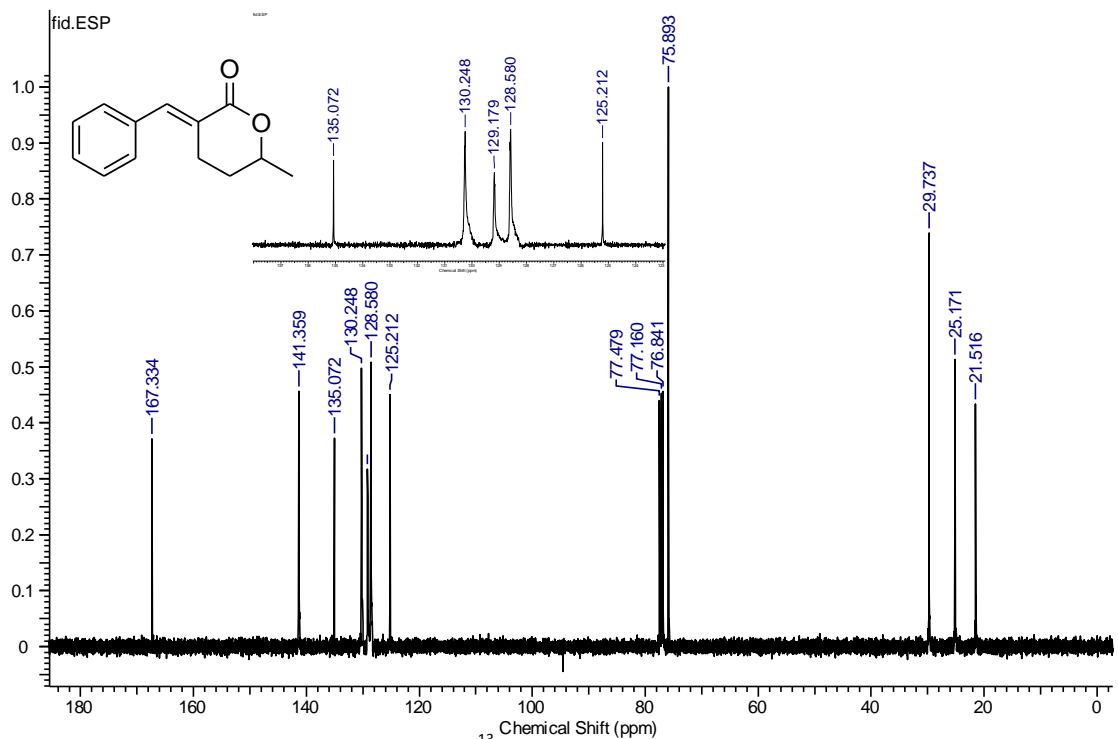


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da δ -lactona **89a**.

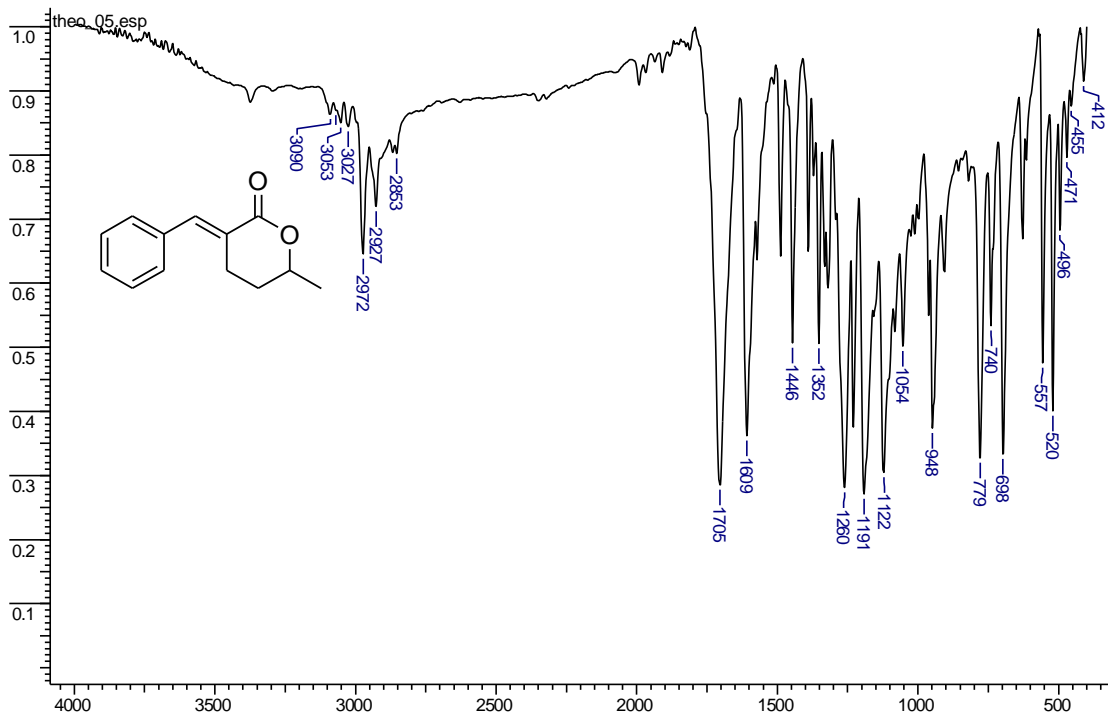


Figura 22. Espectro de infravermelho da δ -lactona 89a.

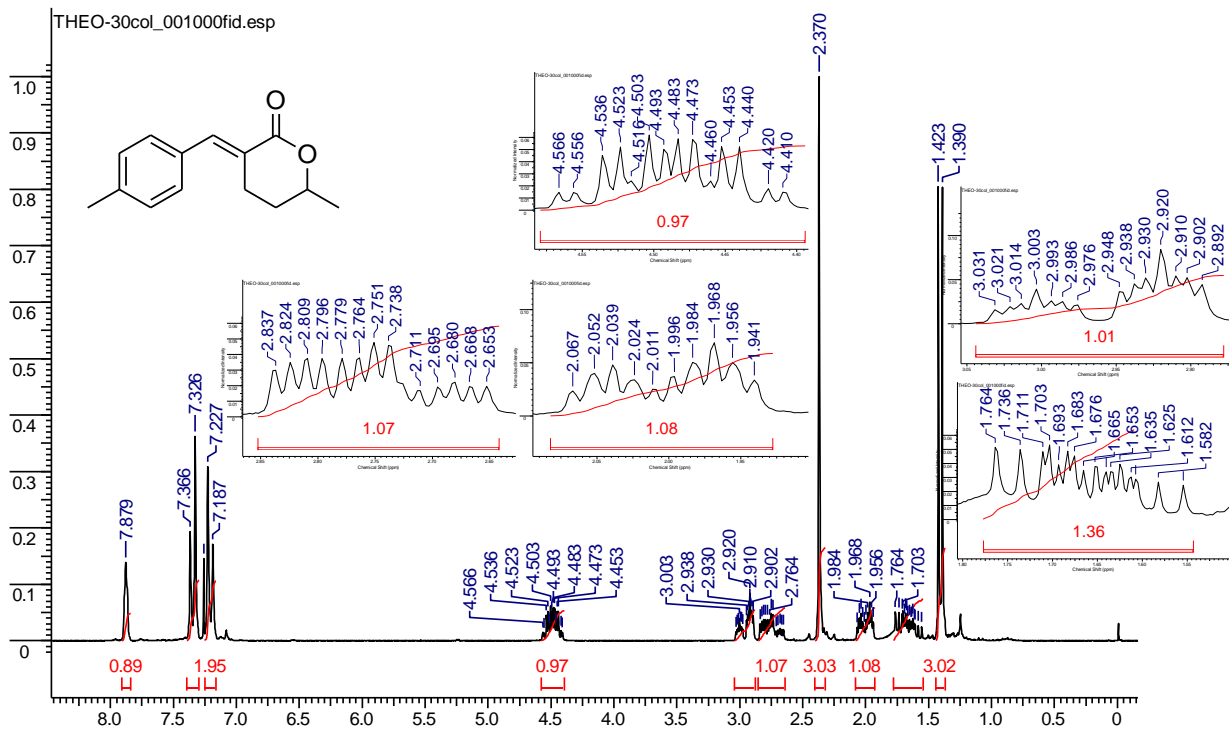
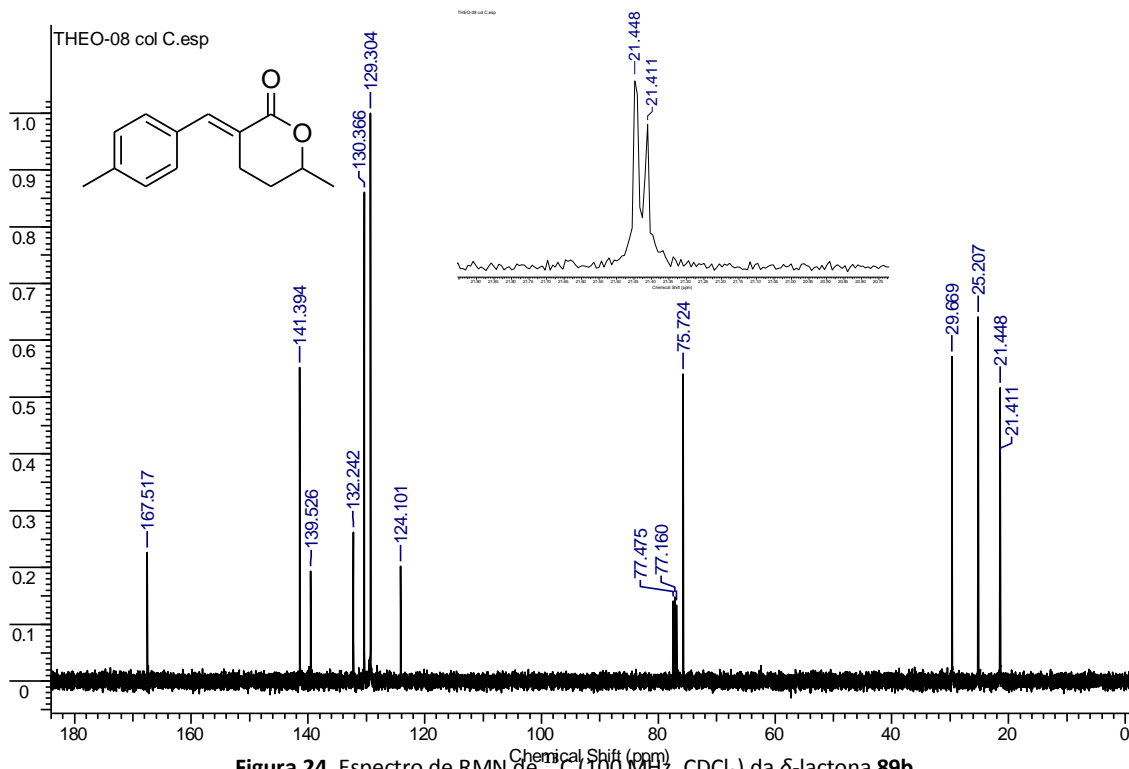


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3) da δ -lactona **89b**.



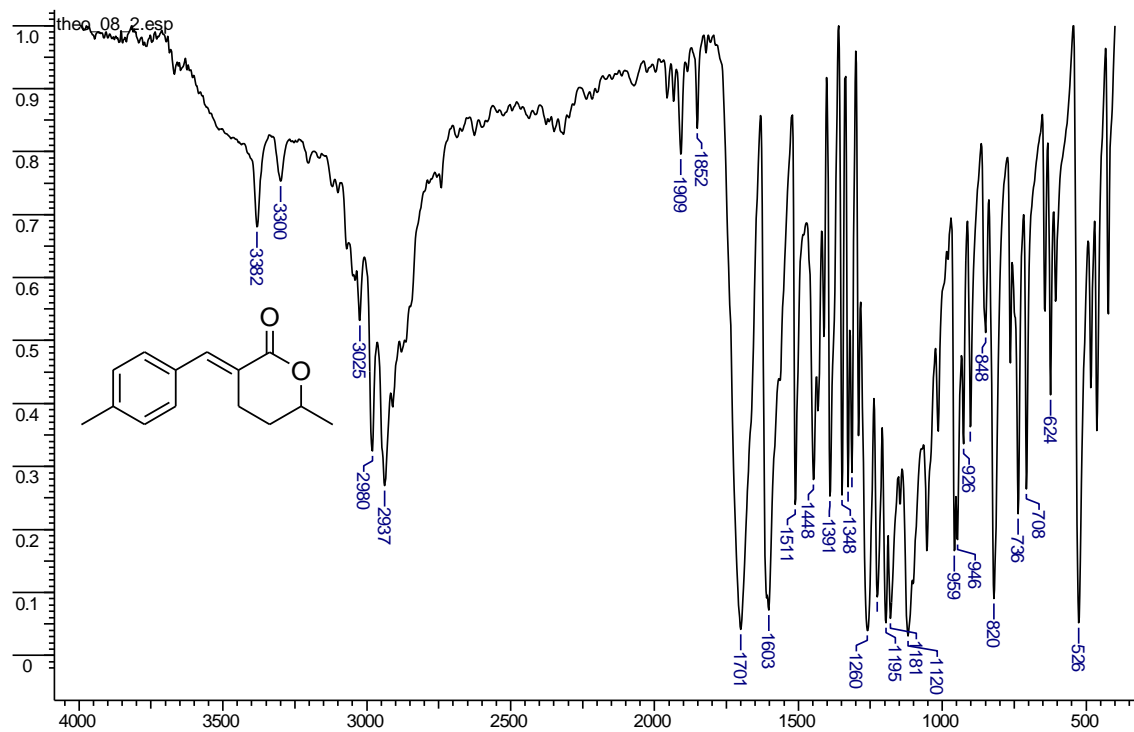


Figura 25. Espectro de infravermelho da δ -lactona **89b**.

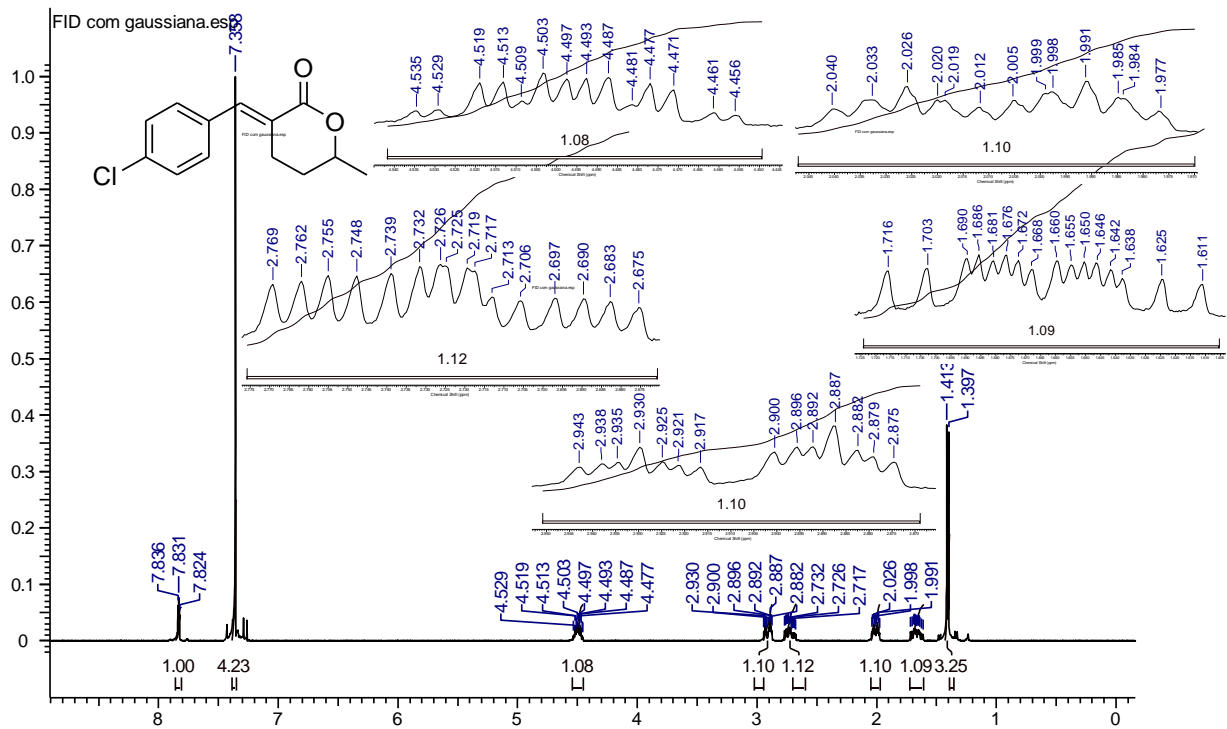


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da δ -lactona **89c**.

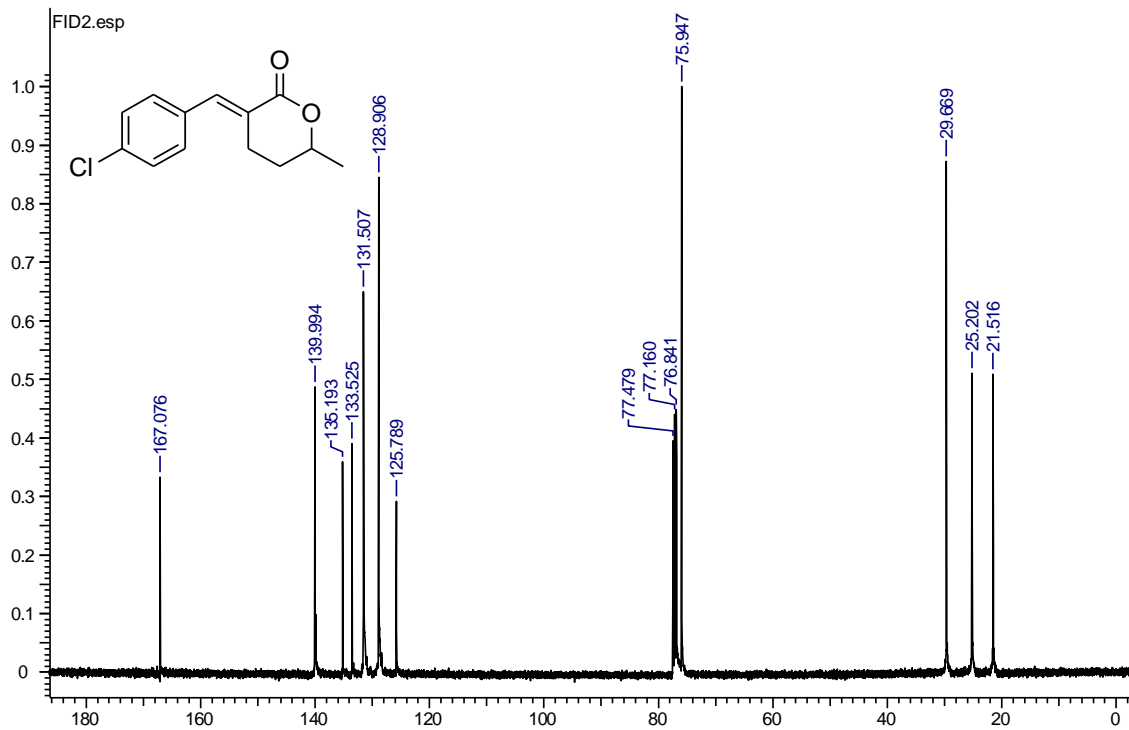


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da δ -lactona **89c**.

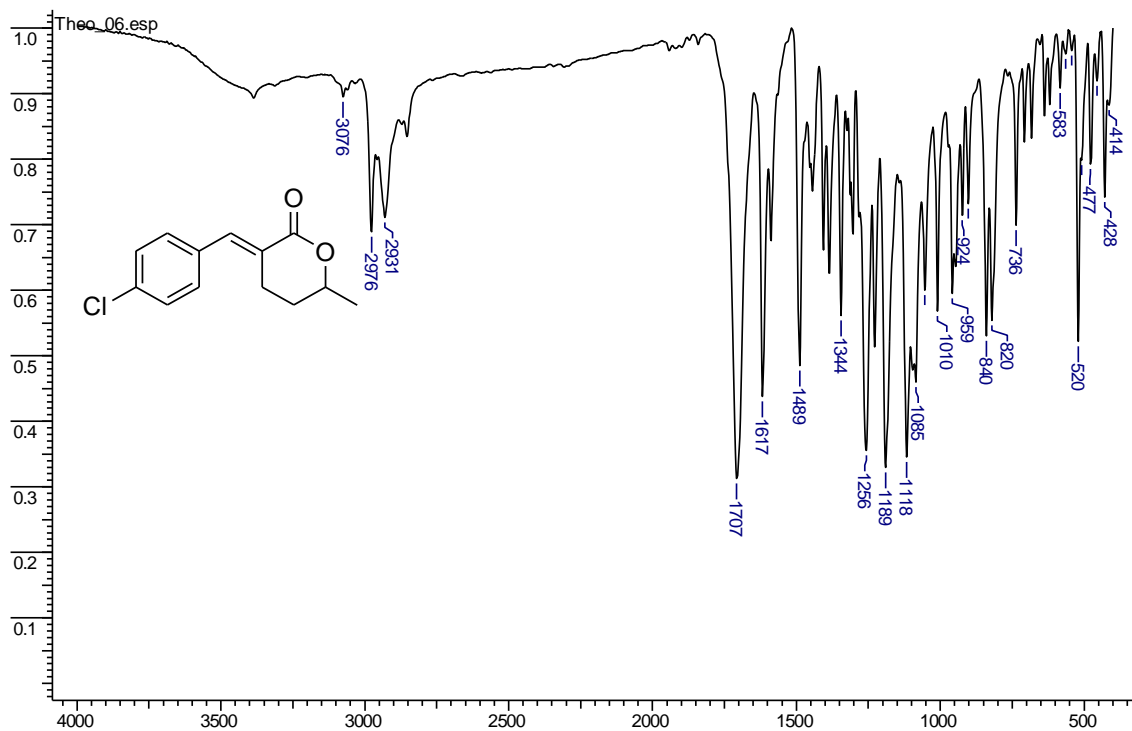


Figura 28. Espectro de infravermelho da δ -lactona **89c**.

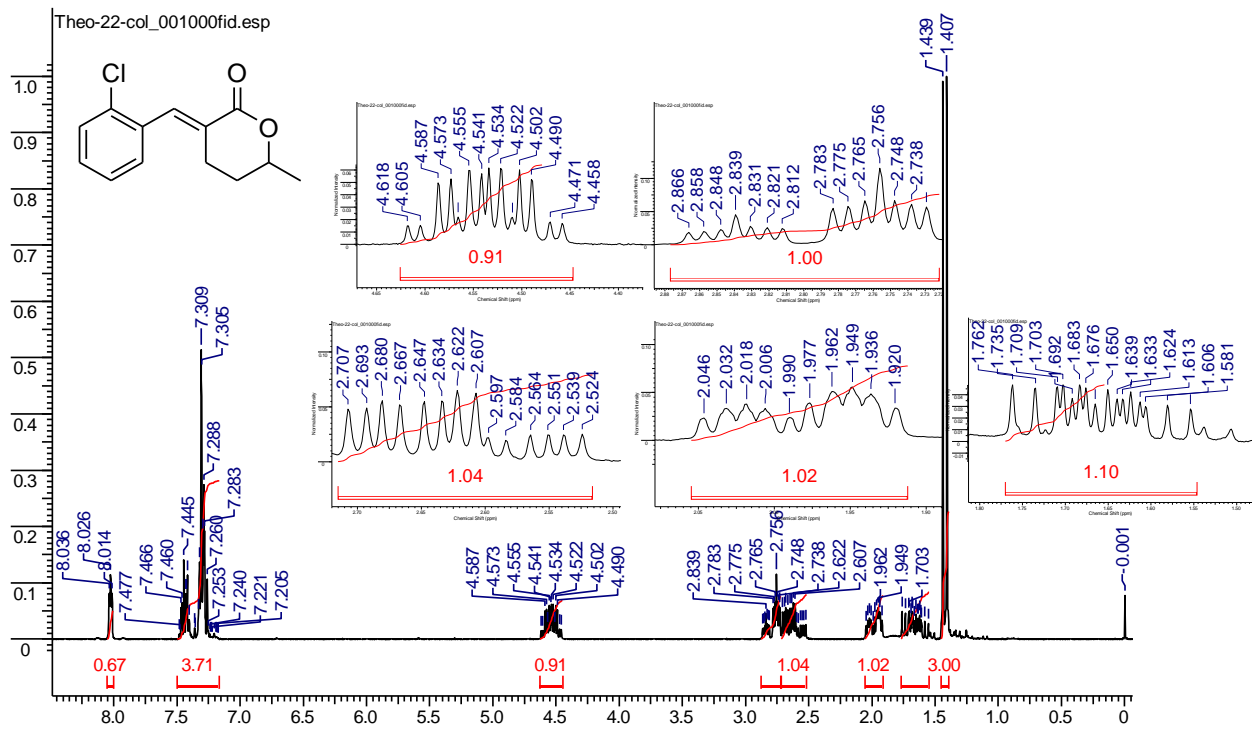


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de δ -lactona **89d**.

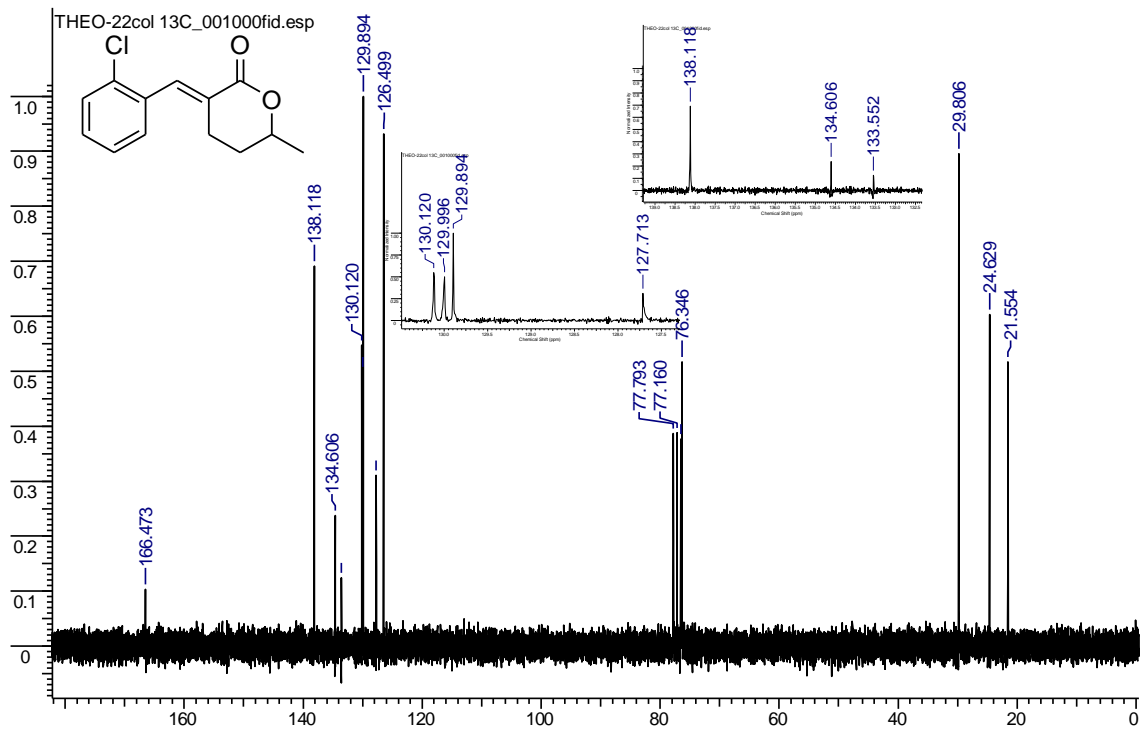


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da δ -lactona **89d**.

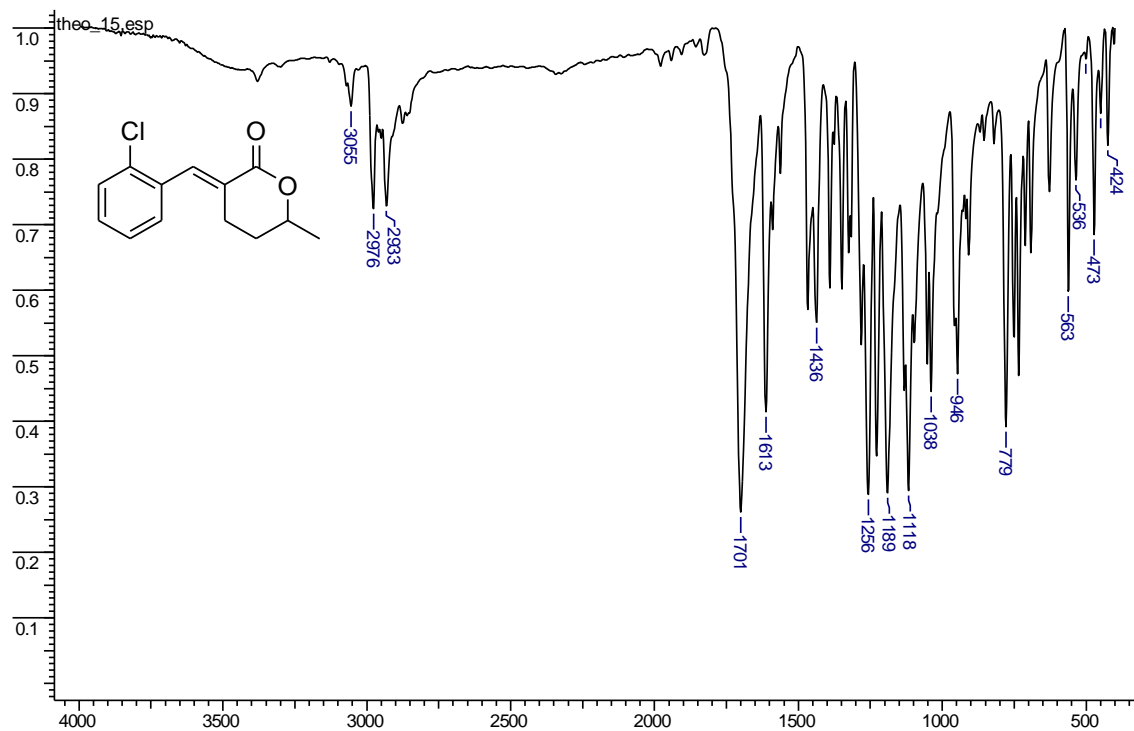


Figura 31. Espectro de infravermelho da δ -lactona 89d

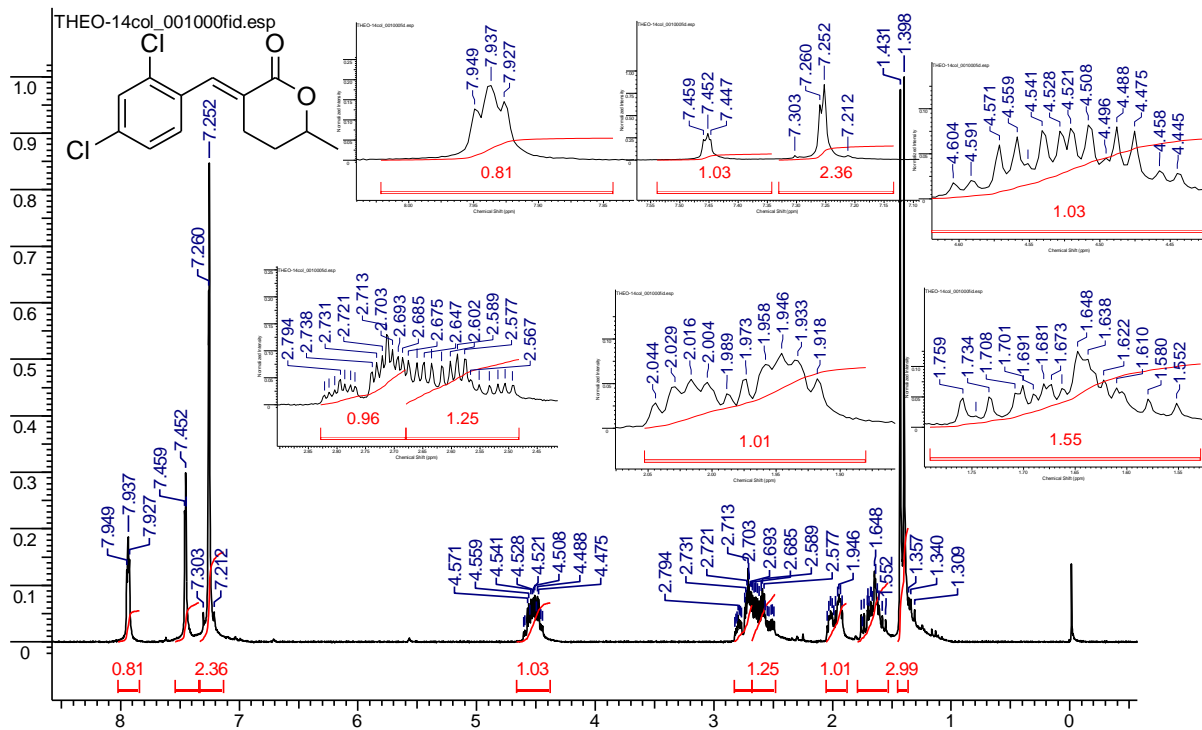


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da δ -lactona **89e**.

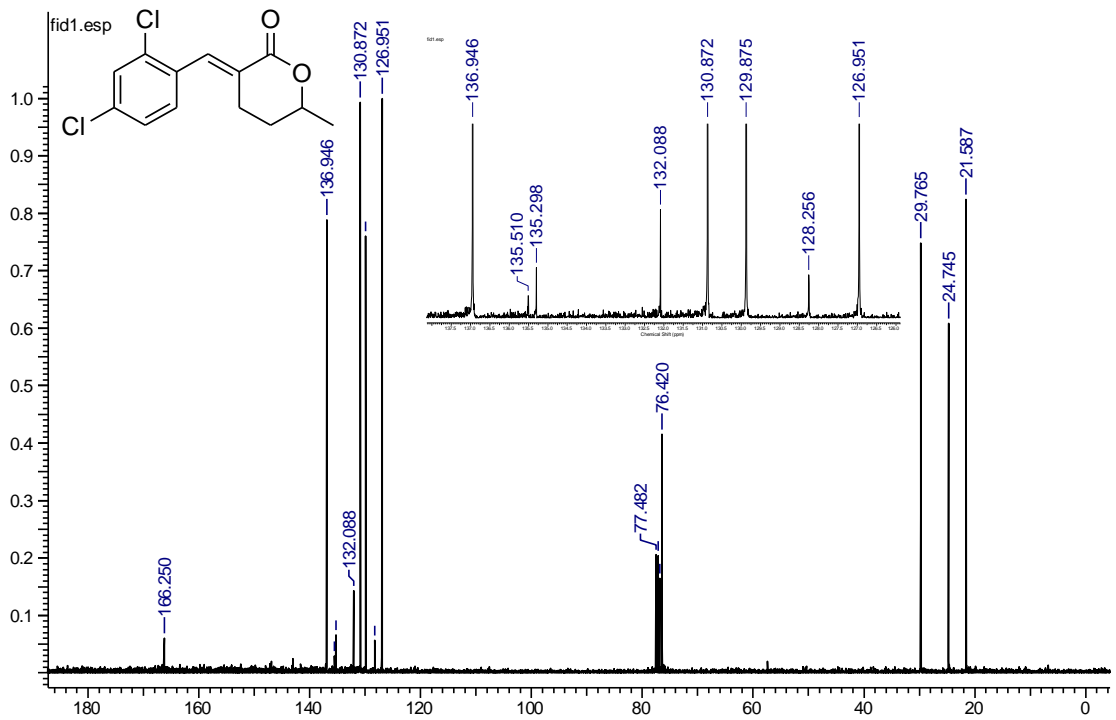


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da δ -lactona 89e.

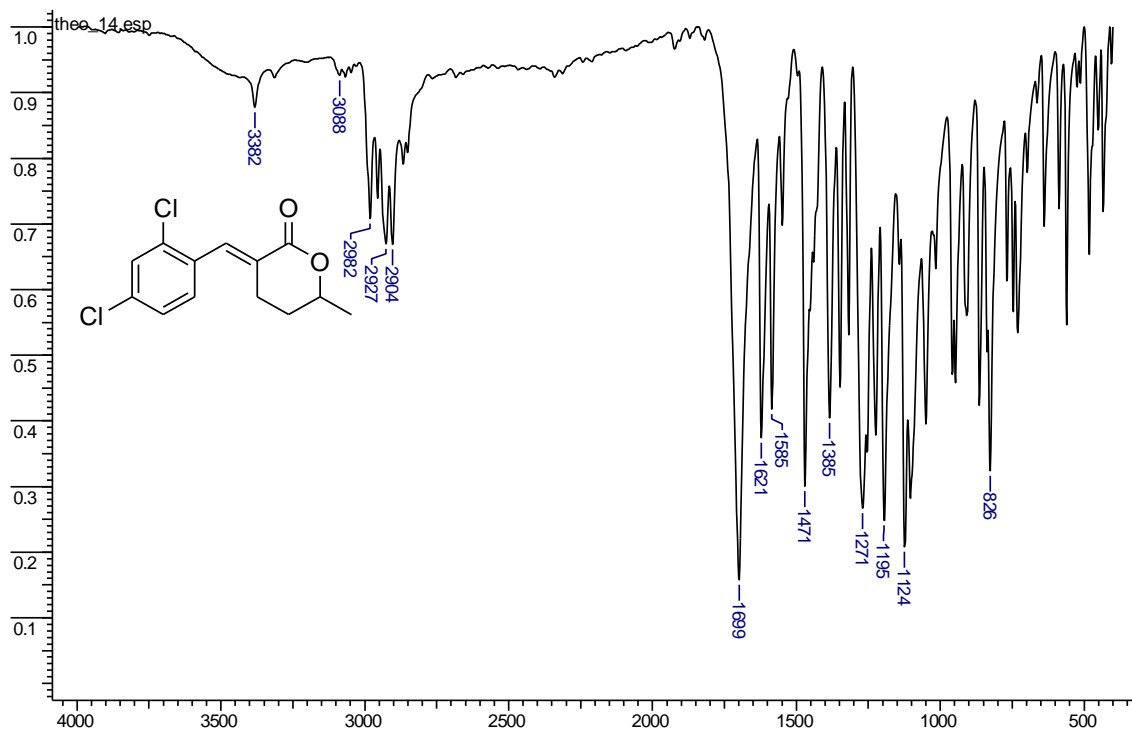


Figura 34. Espectro de infravermelho da δ -lactona 89e.

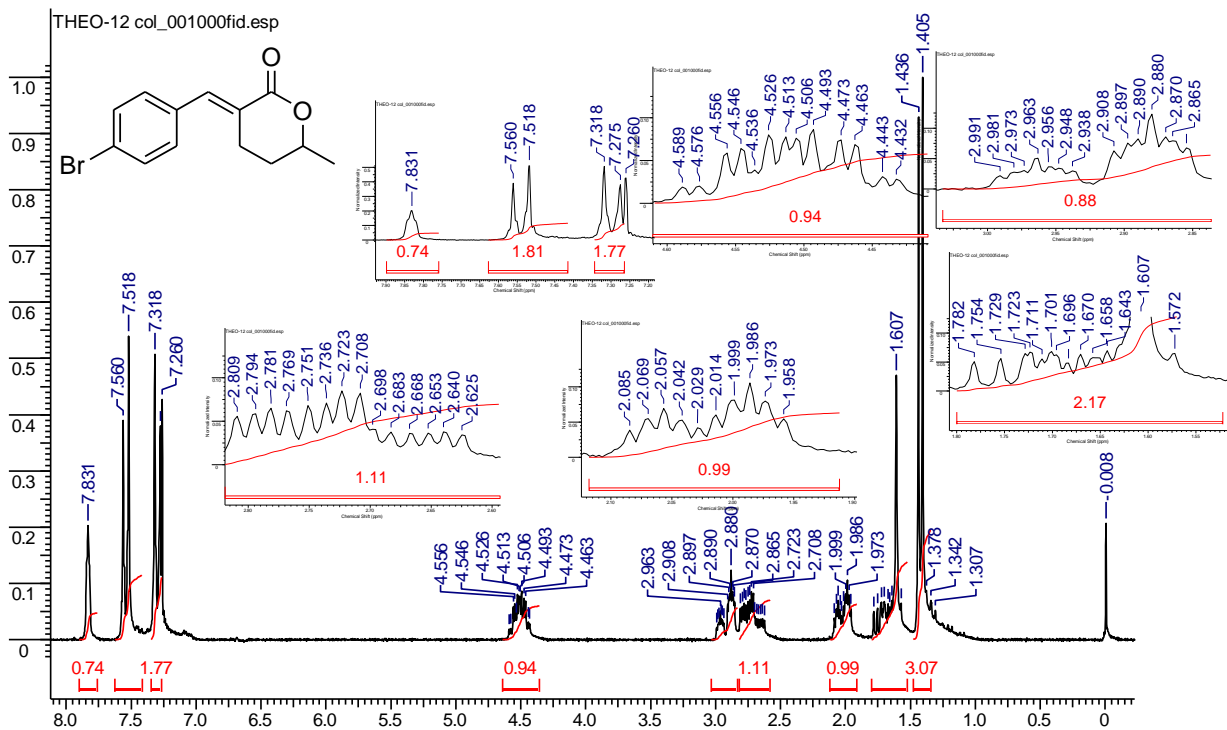


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da δ -lactona **89f**.

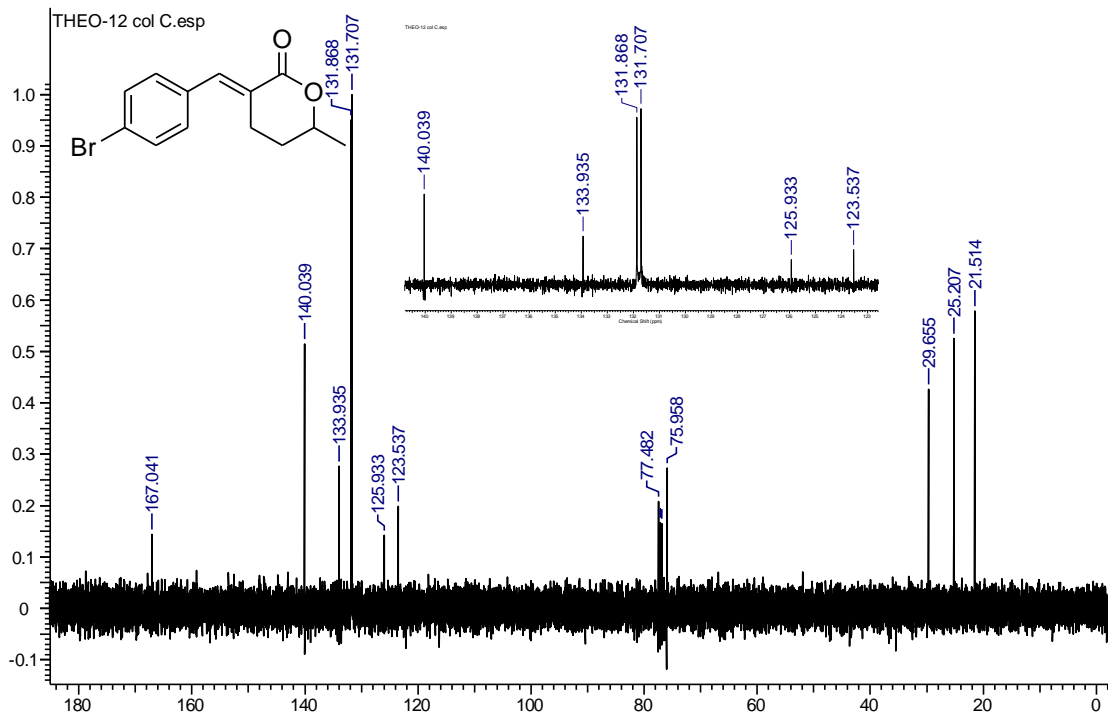


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da δ -lactona 89f.

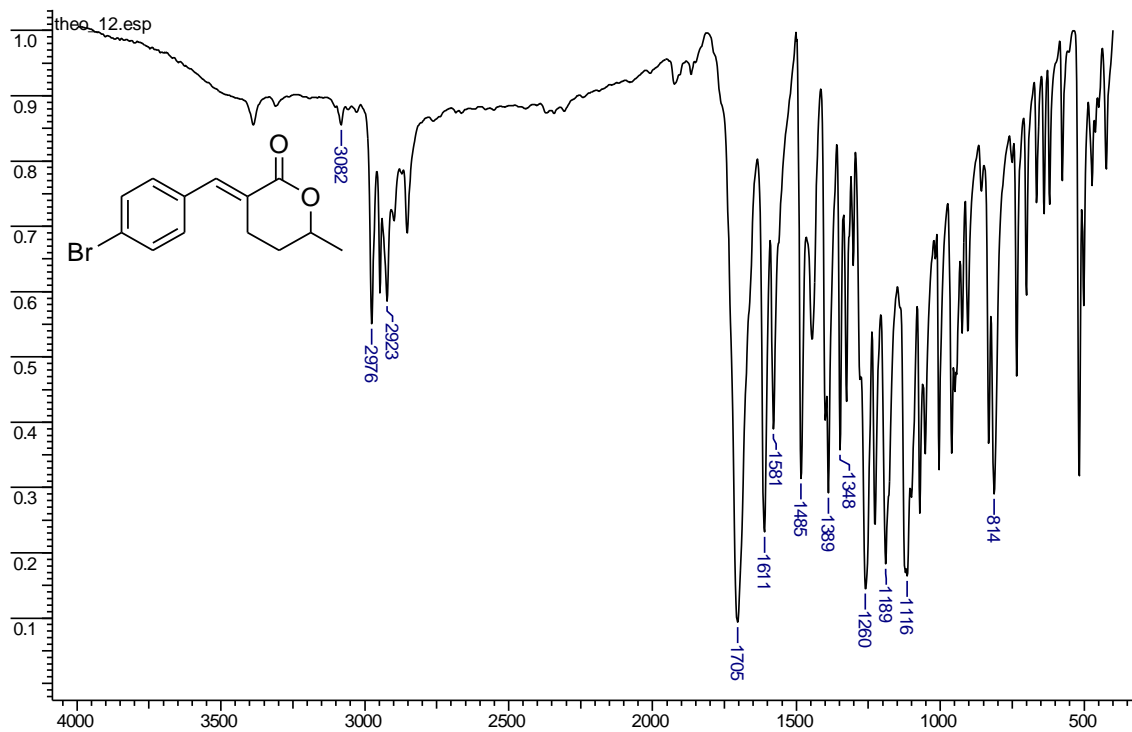


Figura 37. Espectro de infravermelho da δ -lactona **89f**.

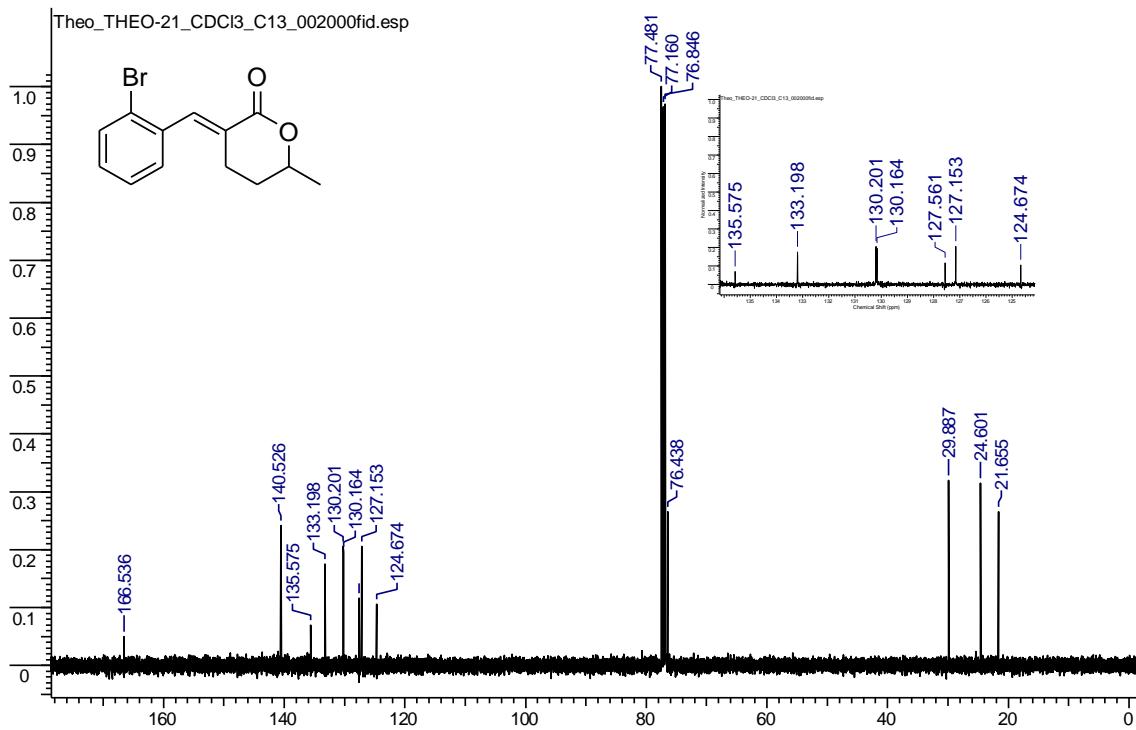


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da δ -lactona 89g

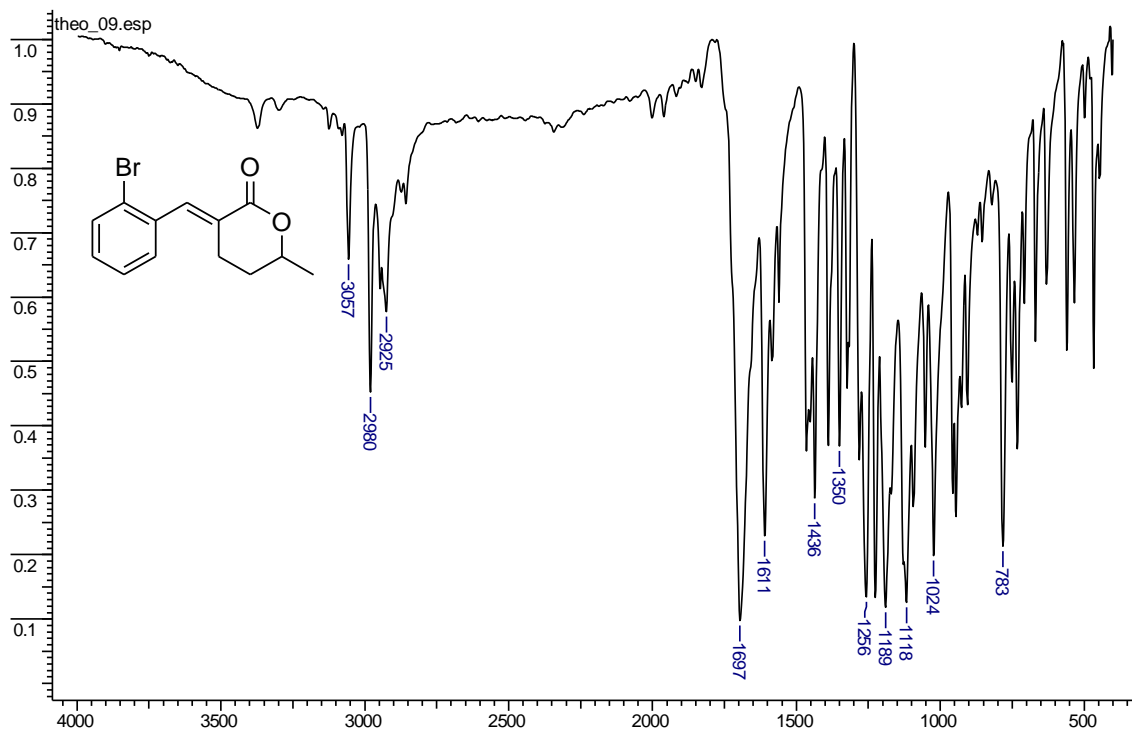


Figura 40. Espectro de infravermelho da δ -lactona **89g**.

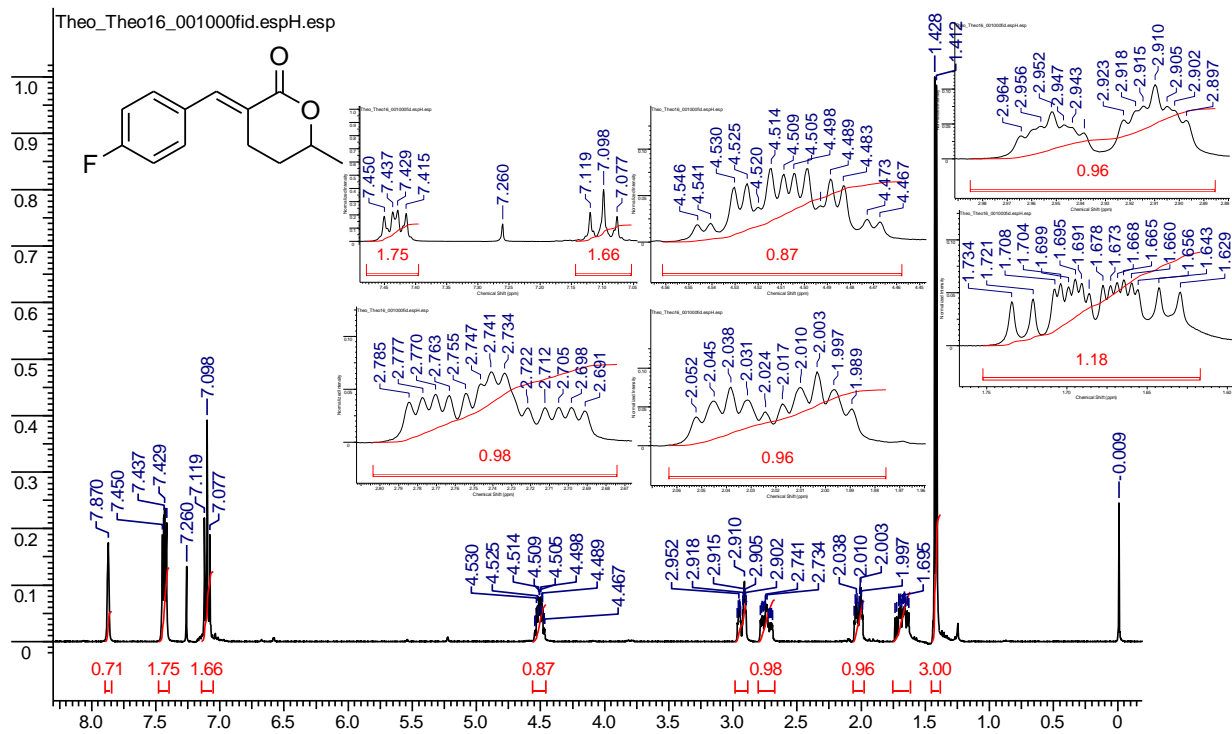


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do δ -lactona **89h**.

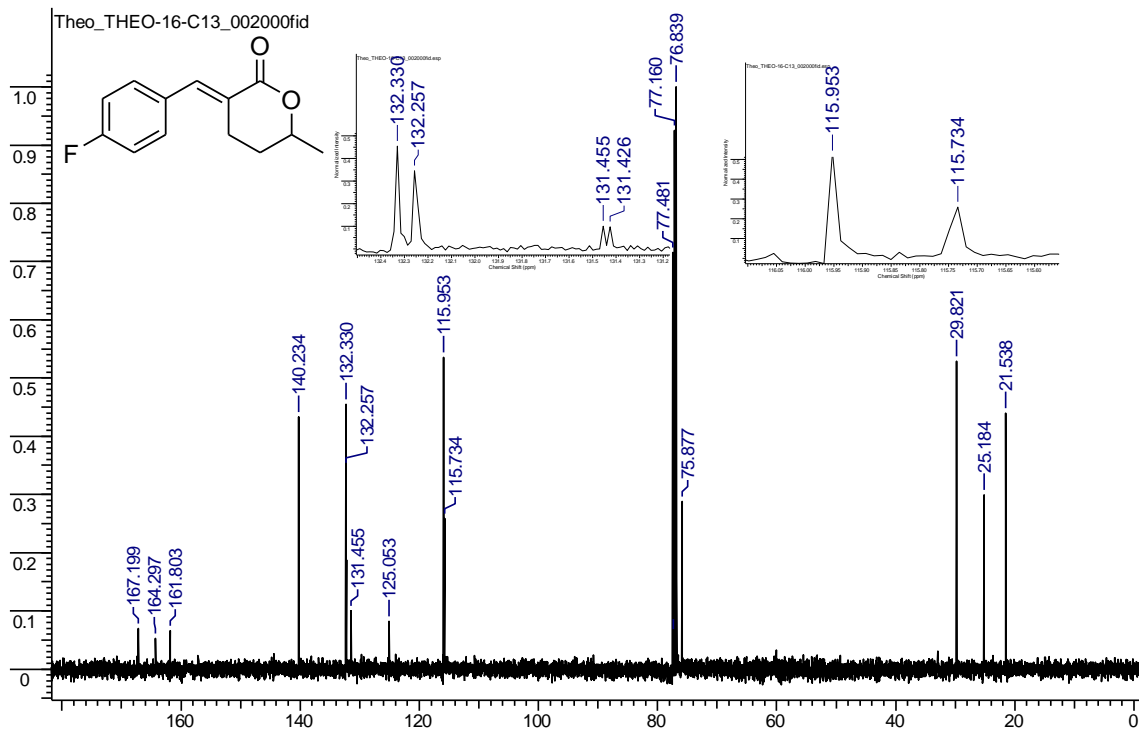


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da δ -lactona **89h**.

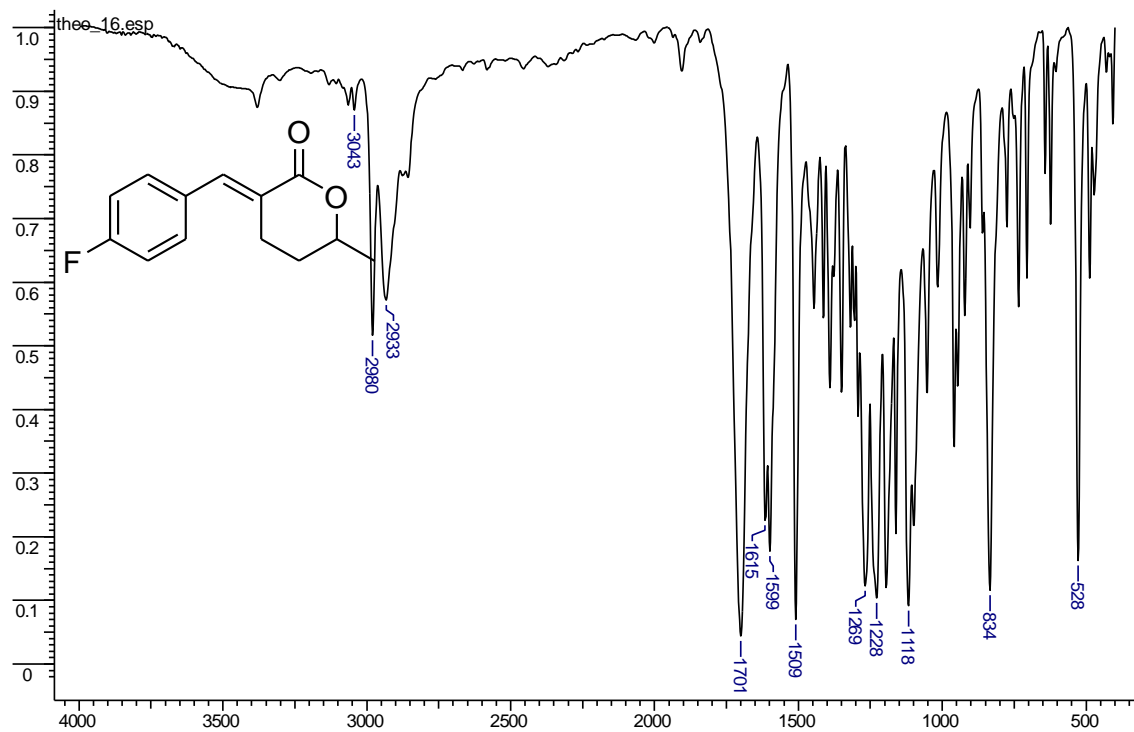


Figura 43. Espectro de infravermelho da δ -lactona 89h.

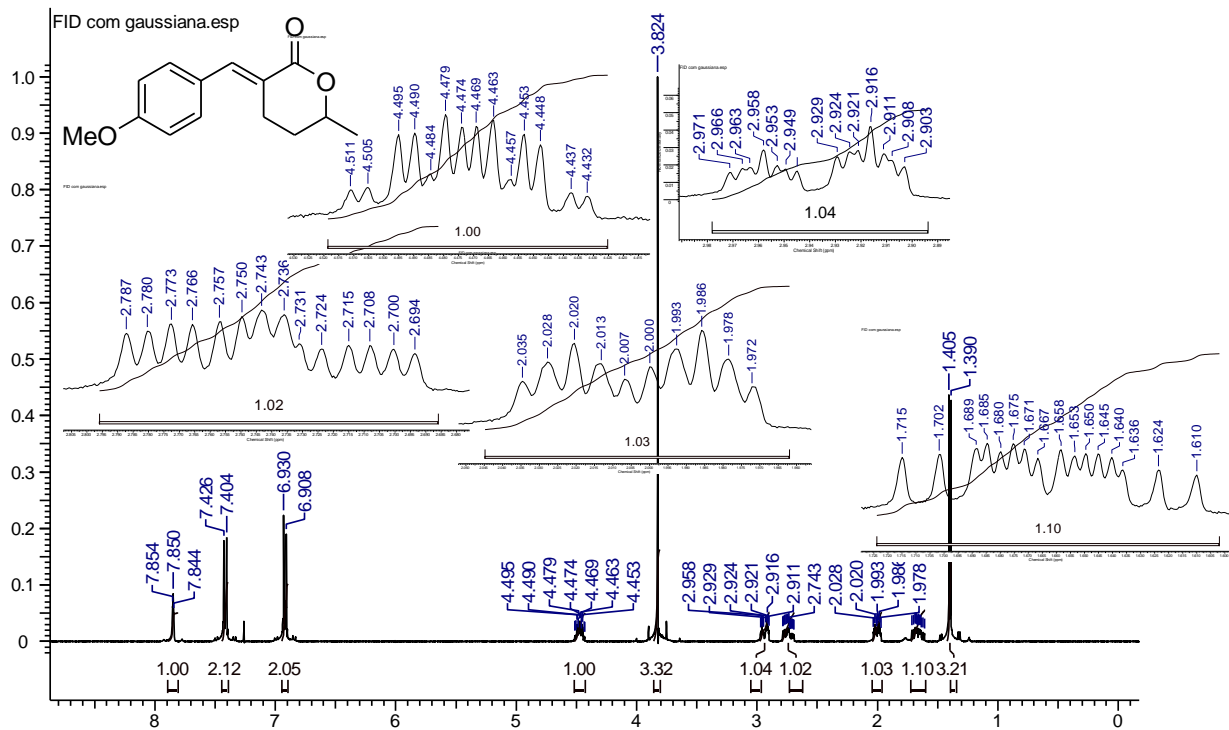


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da δ -lactona 89i.

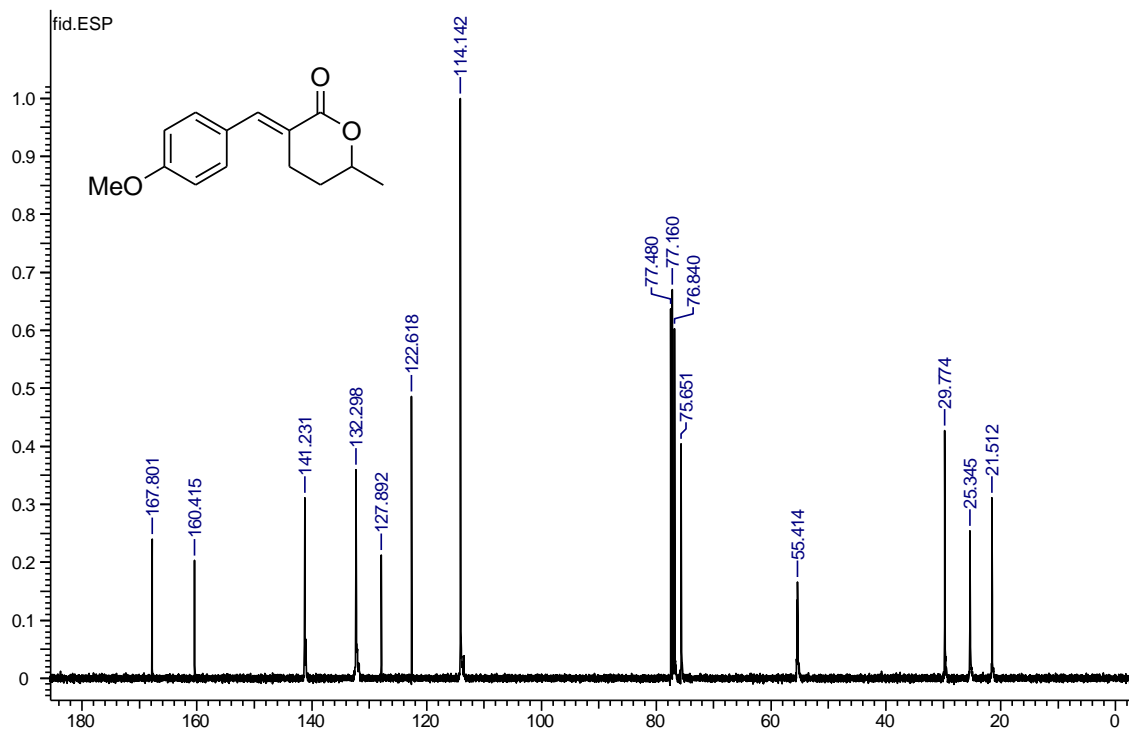


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da δ -lactona **89i**.

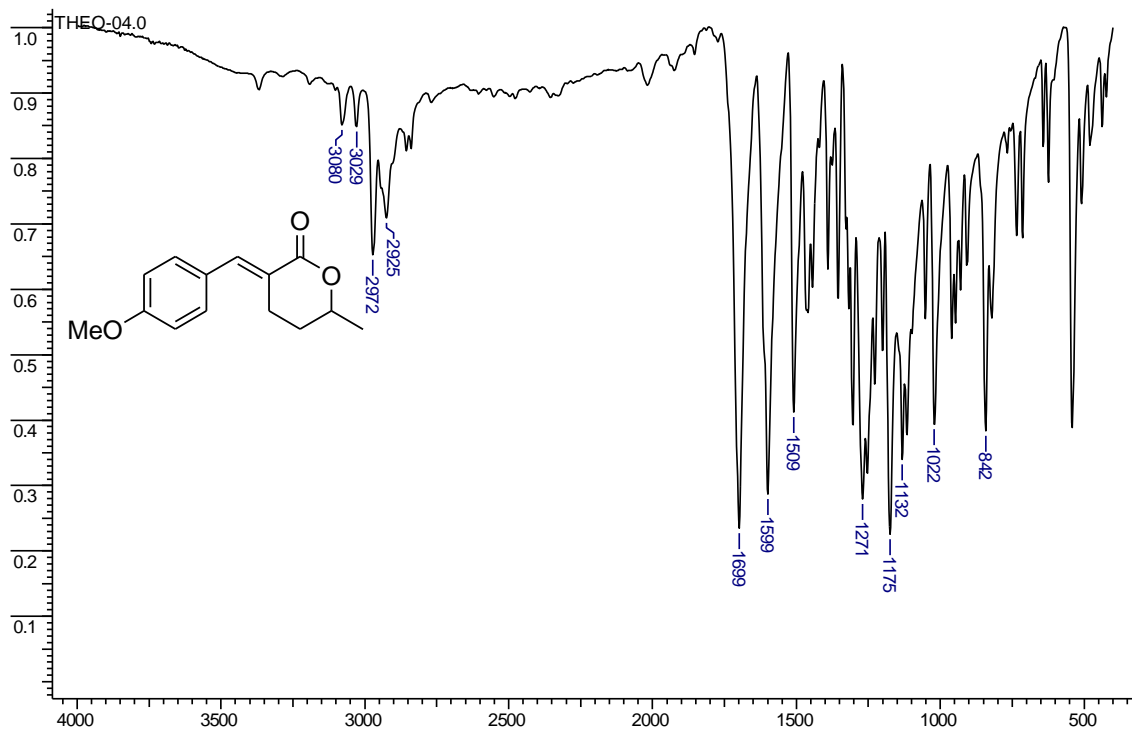


Figura 46. Espectro de infravermelho da δ -lactona 89i.

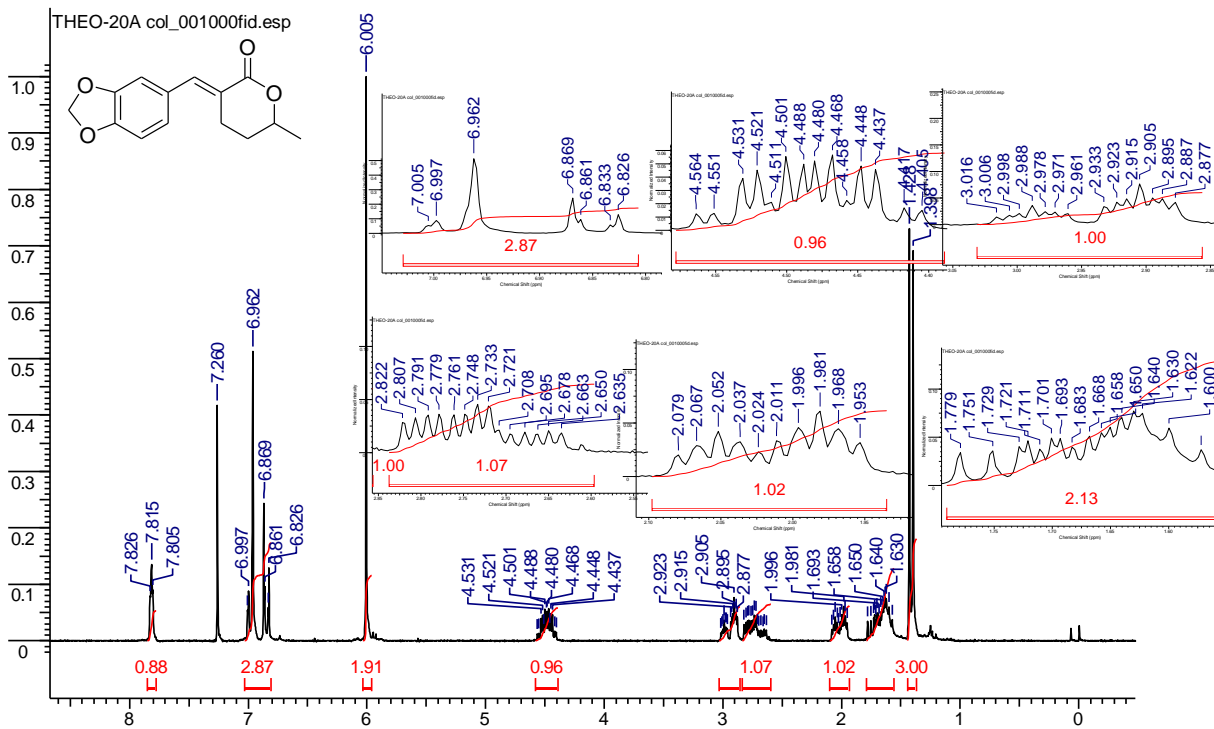


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da δ -lactona **89j**.

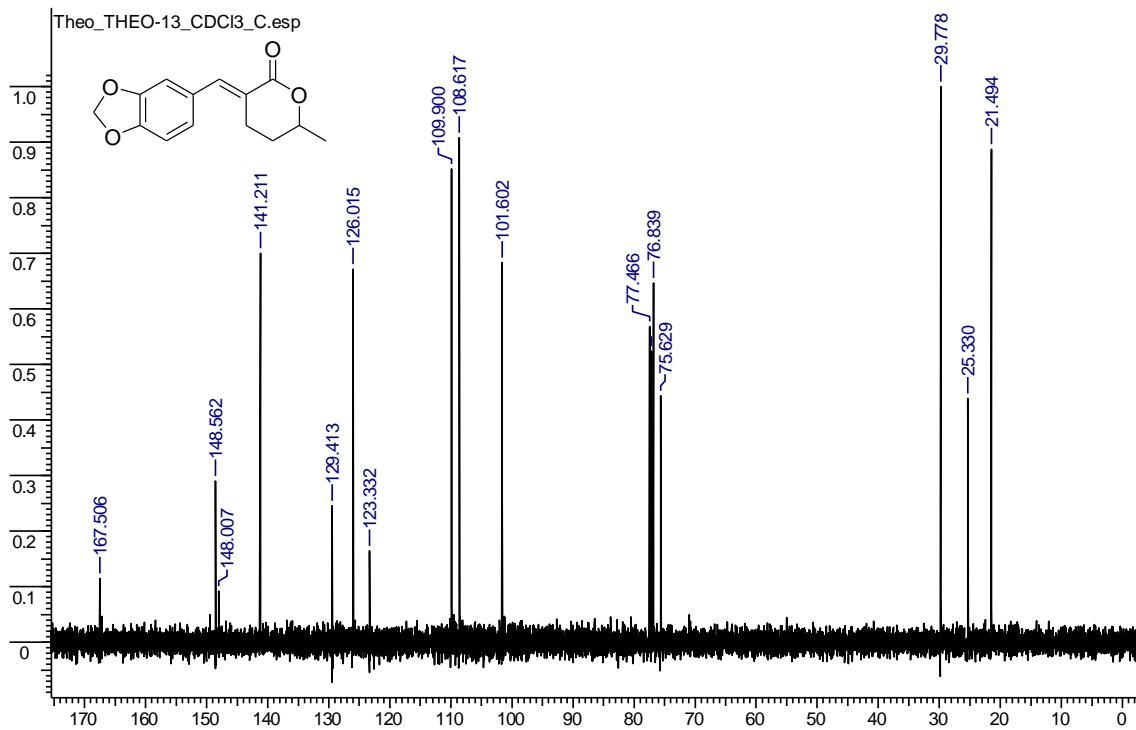


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da δ -lactona 89j.

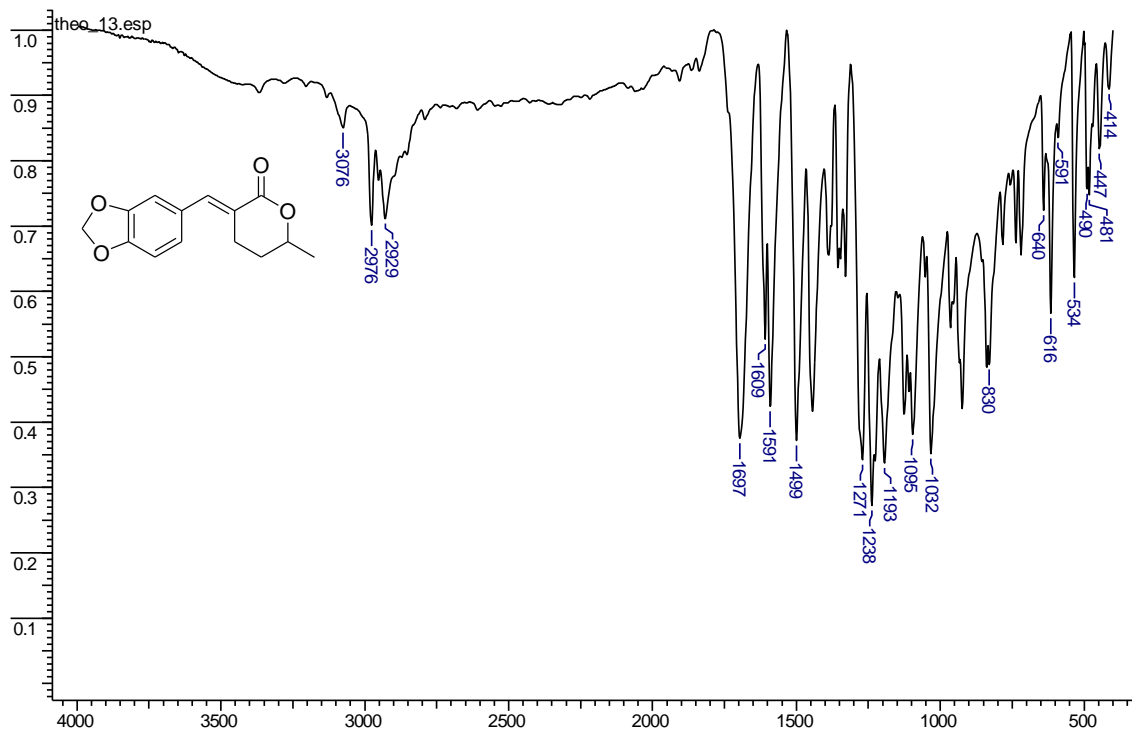


Figura 49. Espectro de infravermelho da δ -lactona **89j**.

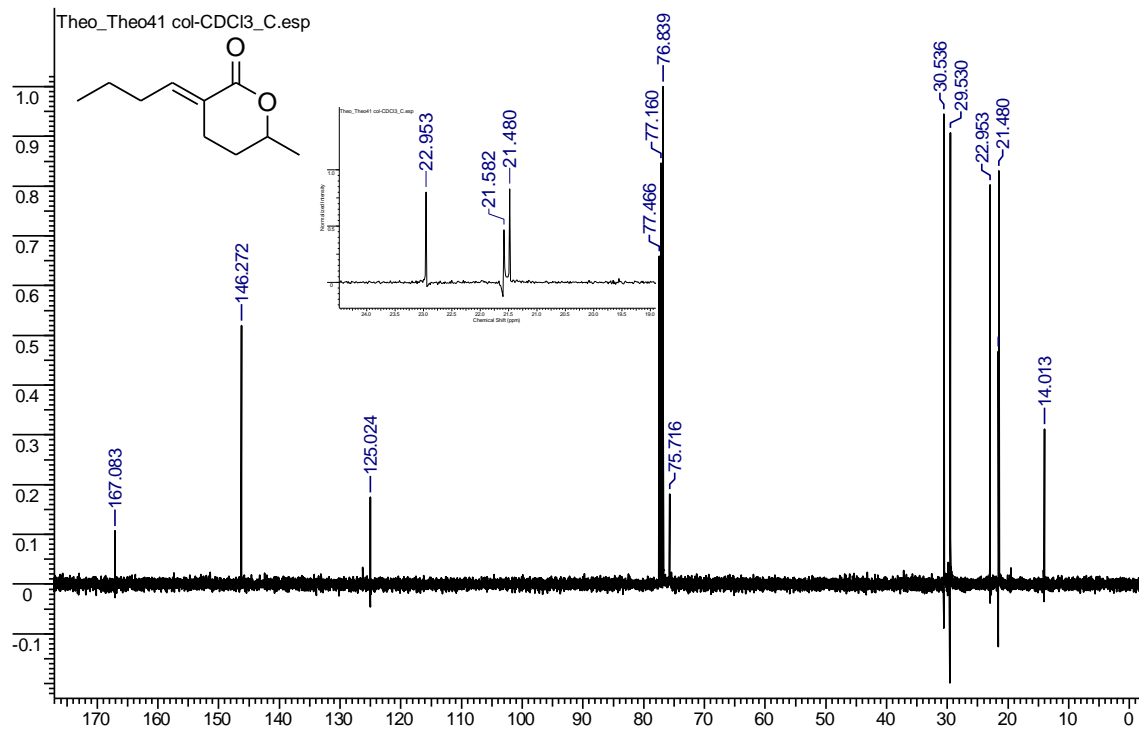


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da δ -lactona **89k**.

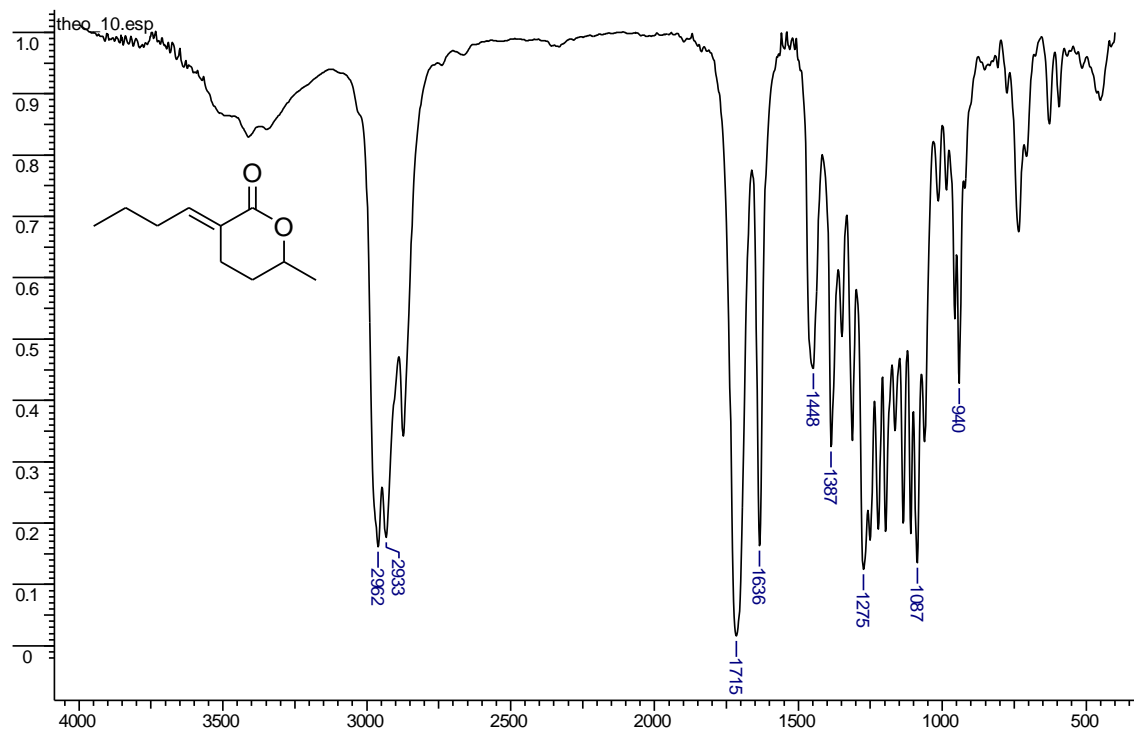


Figura 52. Espectro de infravermelho da δ -lactona 89k.

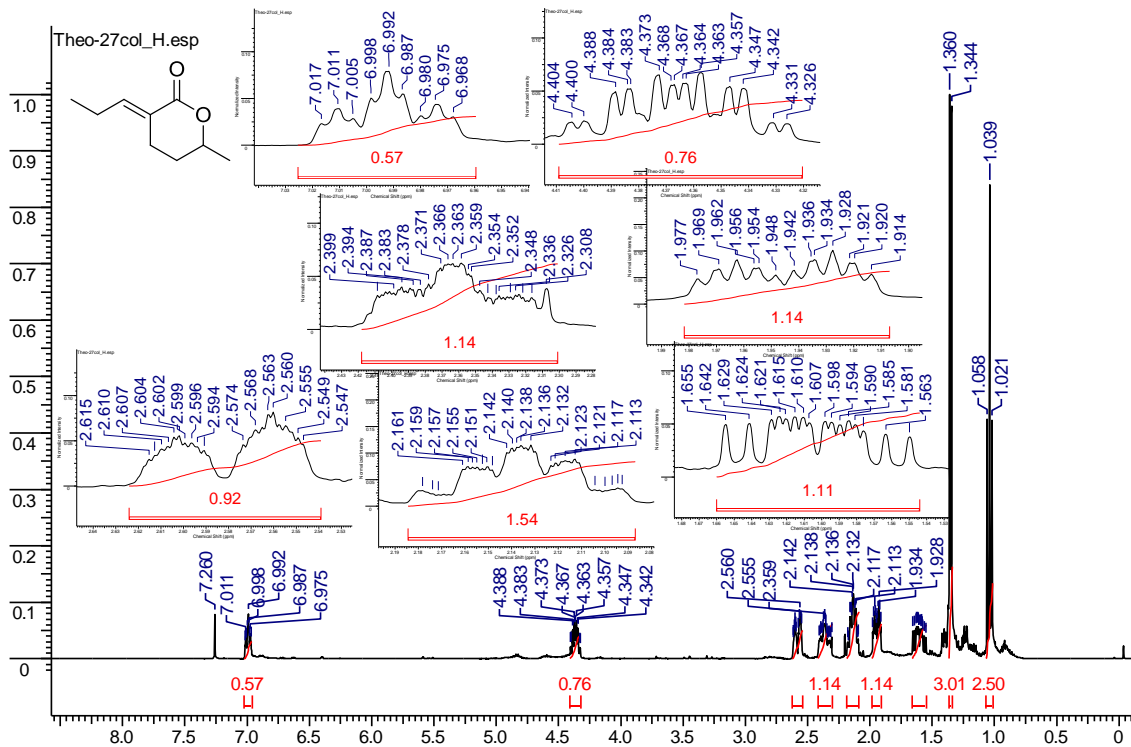


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da δ -lactona 89I.

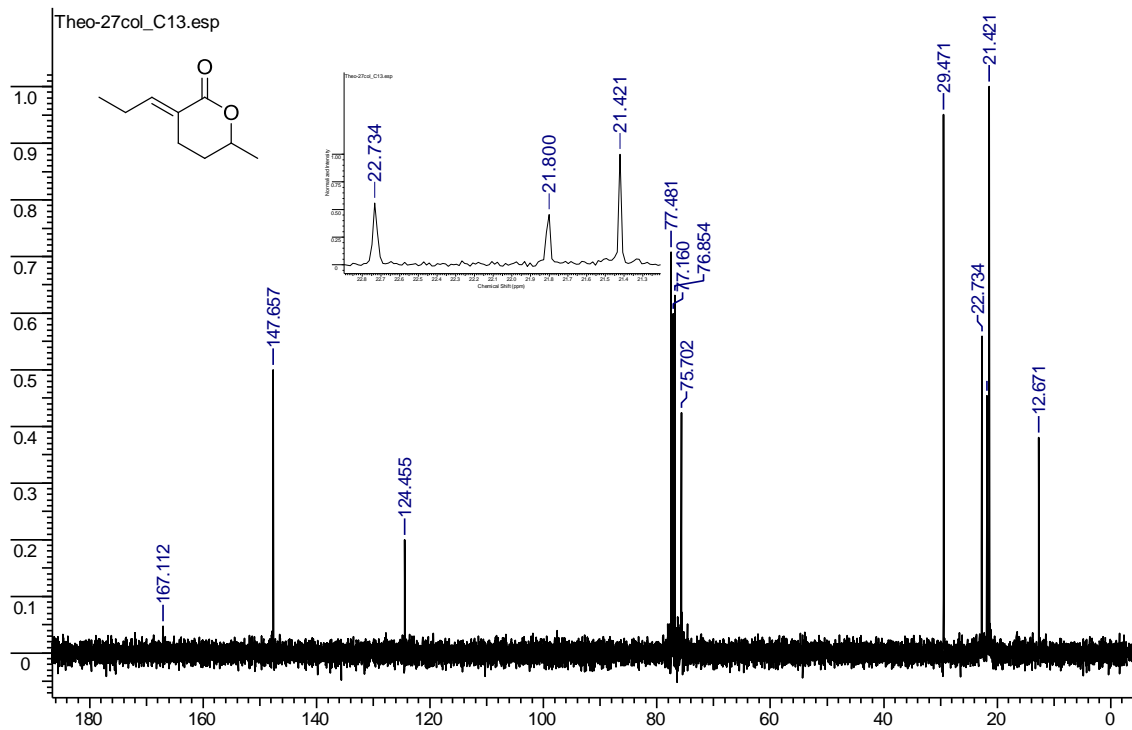


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da δ -lactona 891.

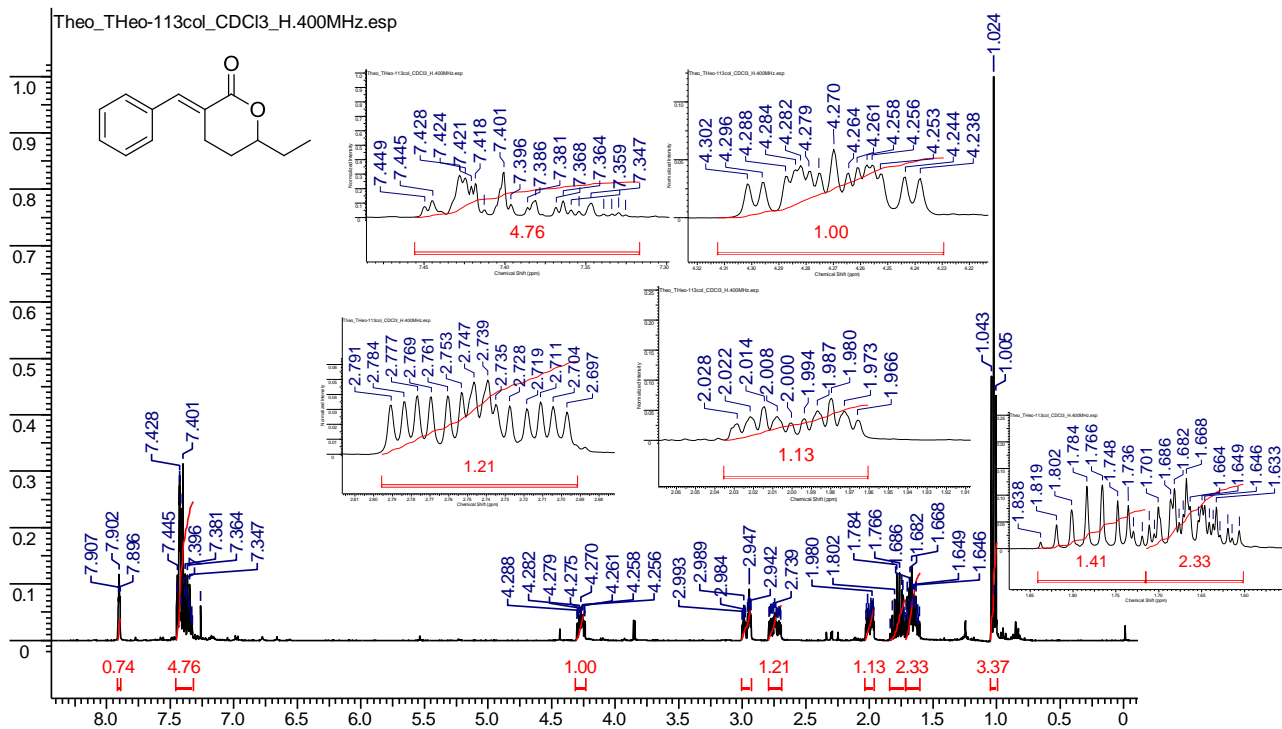


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da δ -lactona 107a.

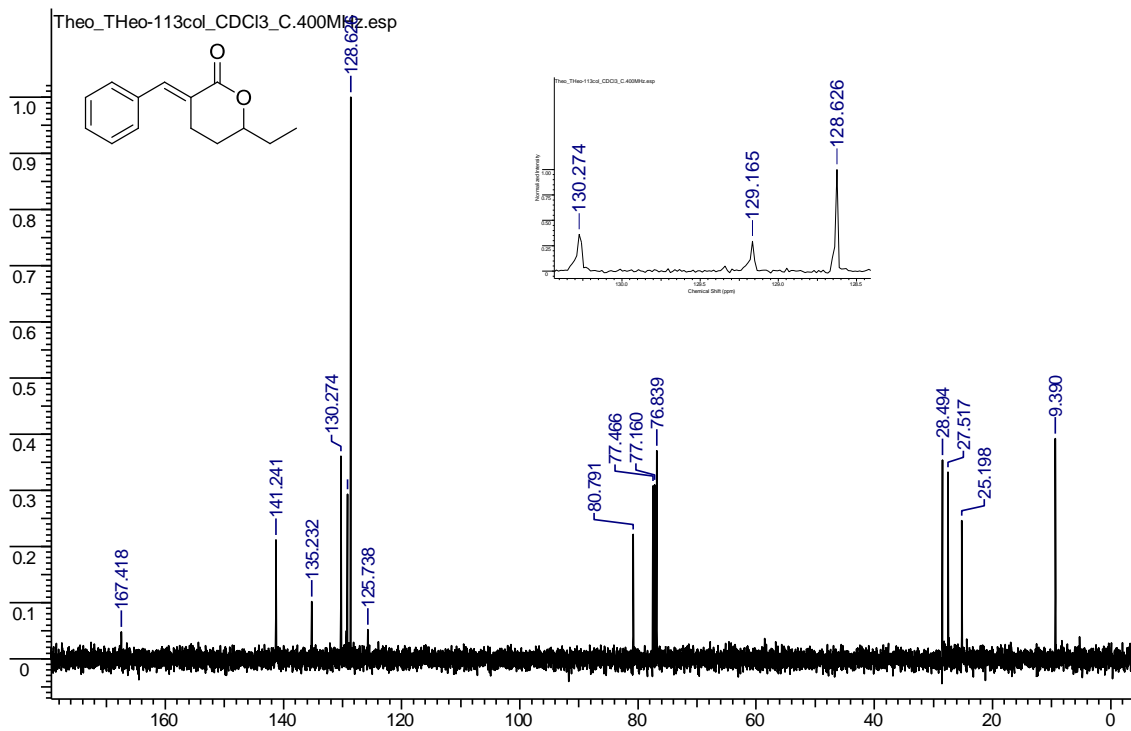


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da δ -lactona **107a**.

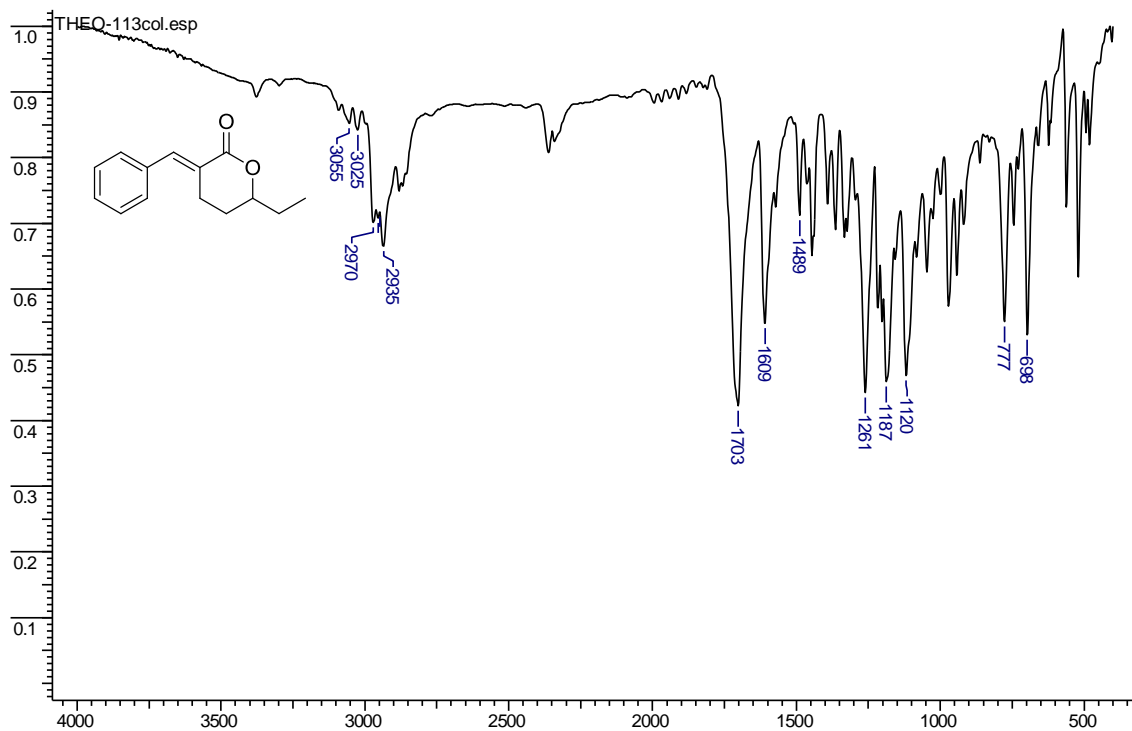


Figura 57. Espectro de infravermelho da δ -lactona **107a**.

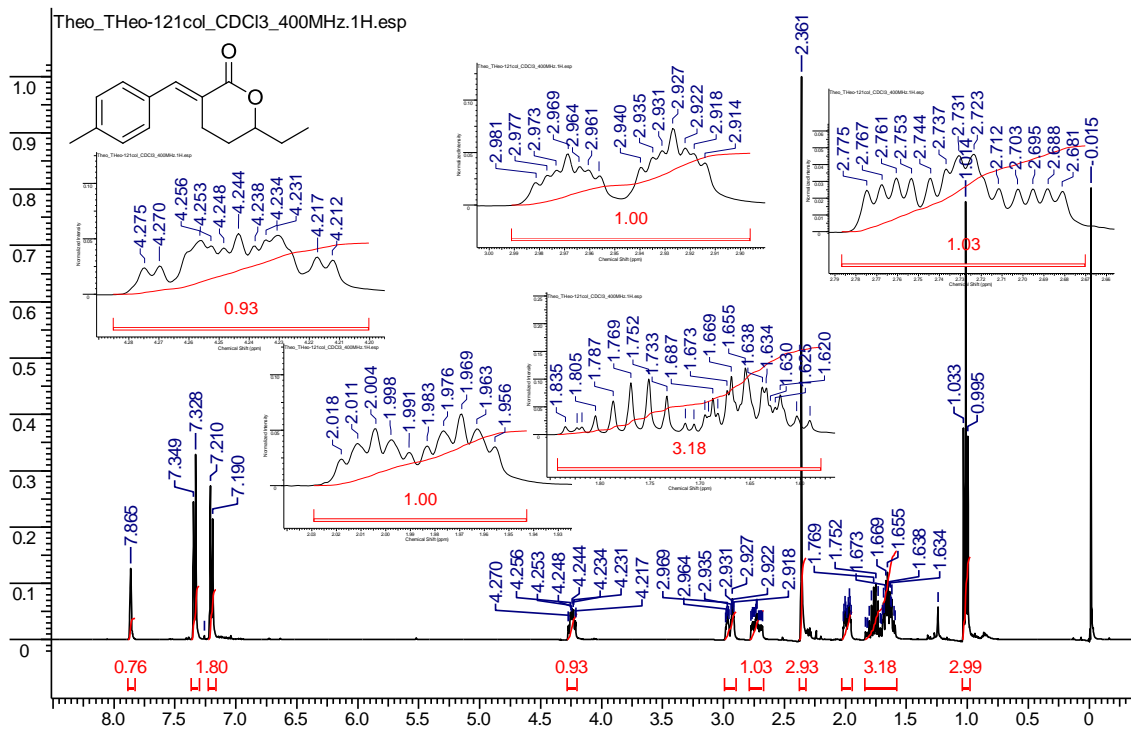


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da δ -lactona **107b**.

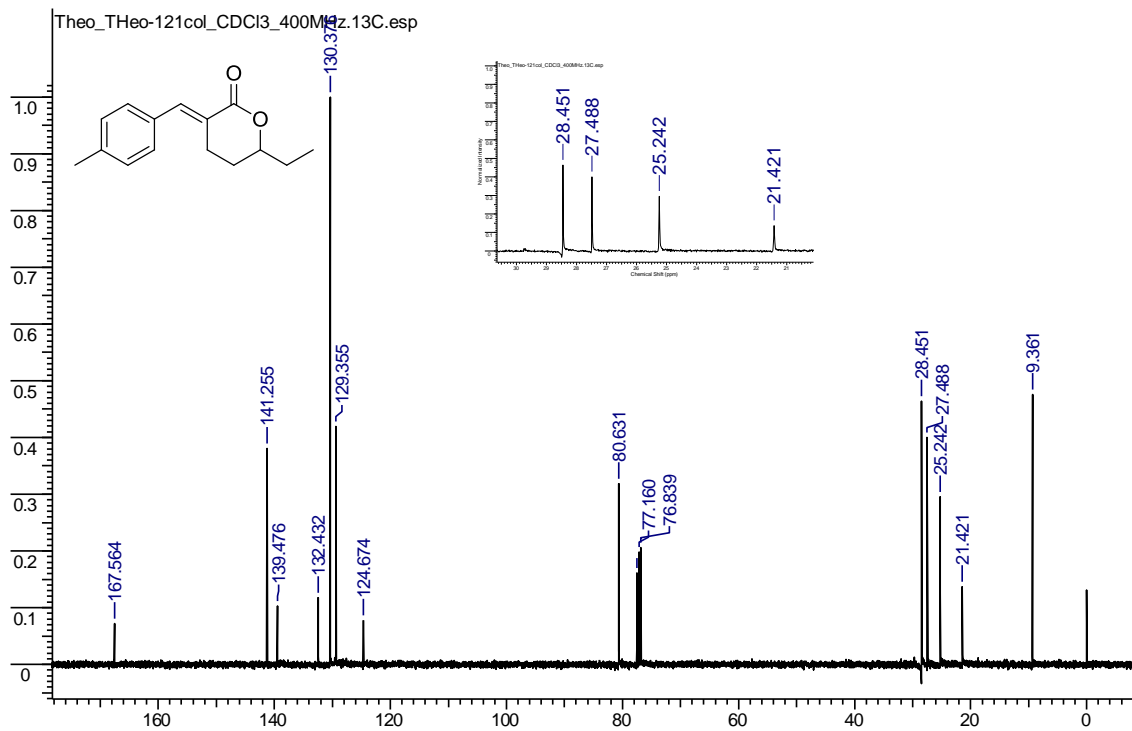


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da δ -lactona **107b**.

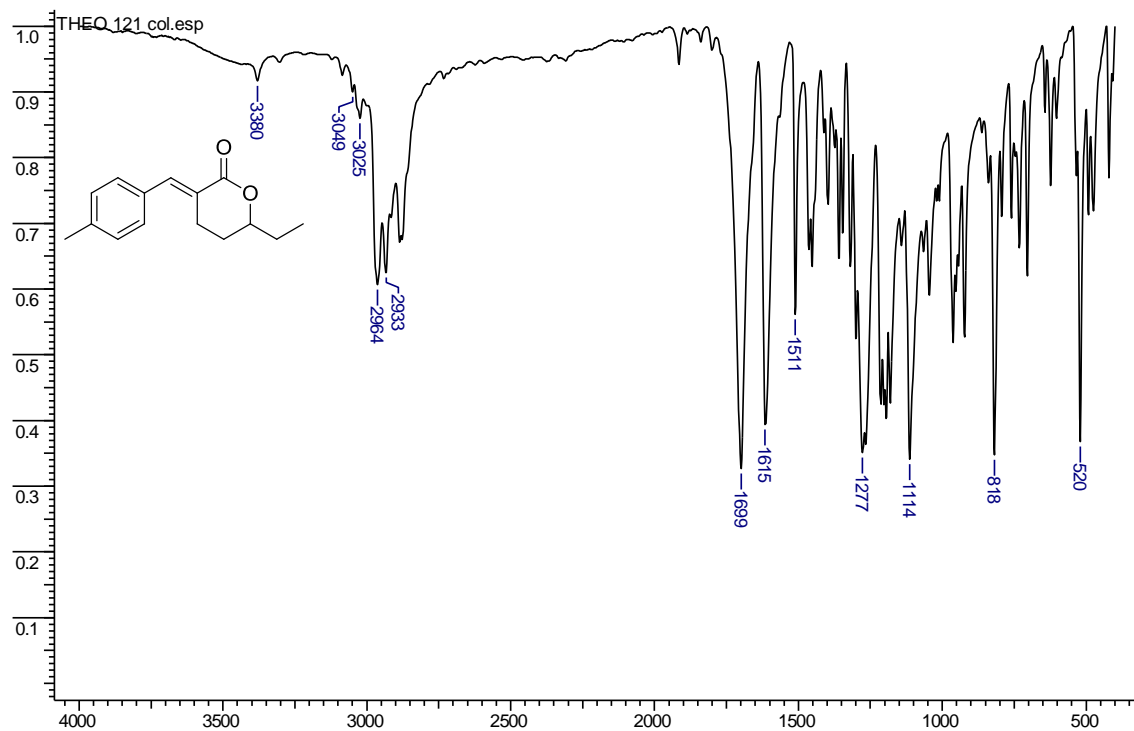


Figura 60. Espectro de infravermelho da δ -lactona 107b.

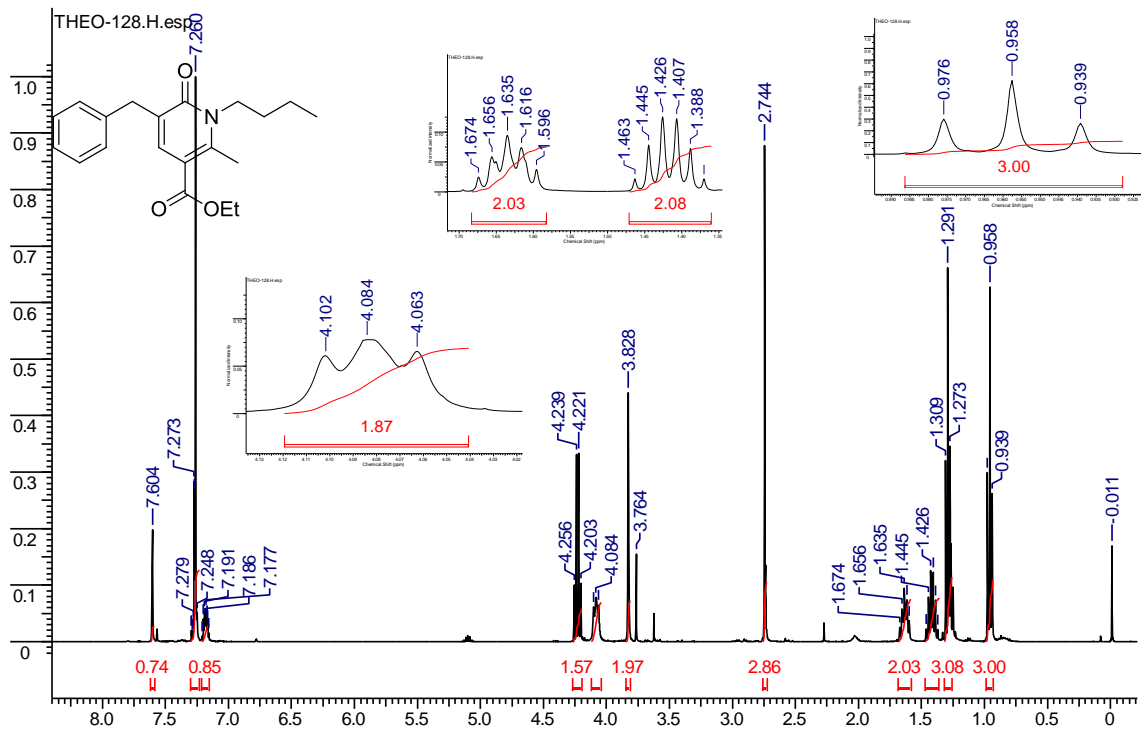


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2-piridinona **96a**.

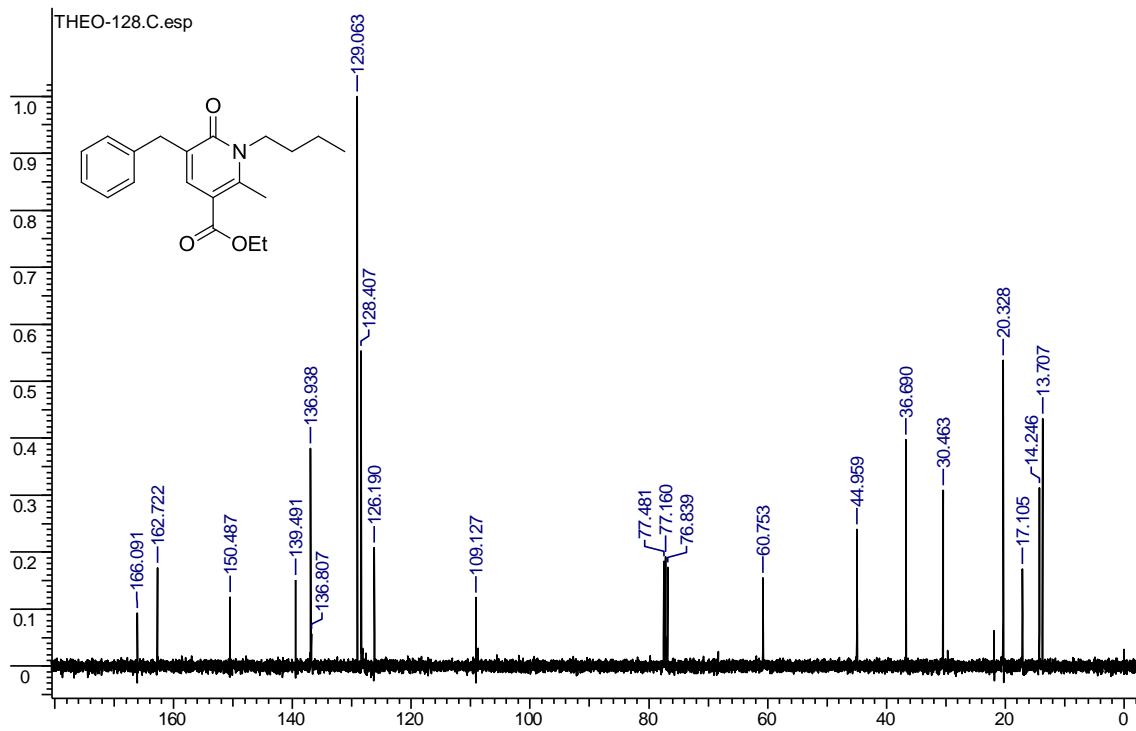


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da 2-piridinona 96a.

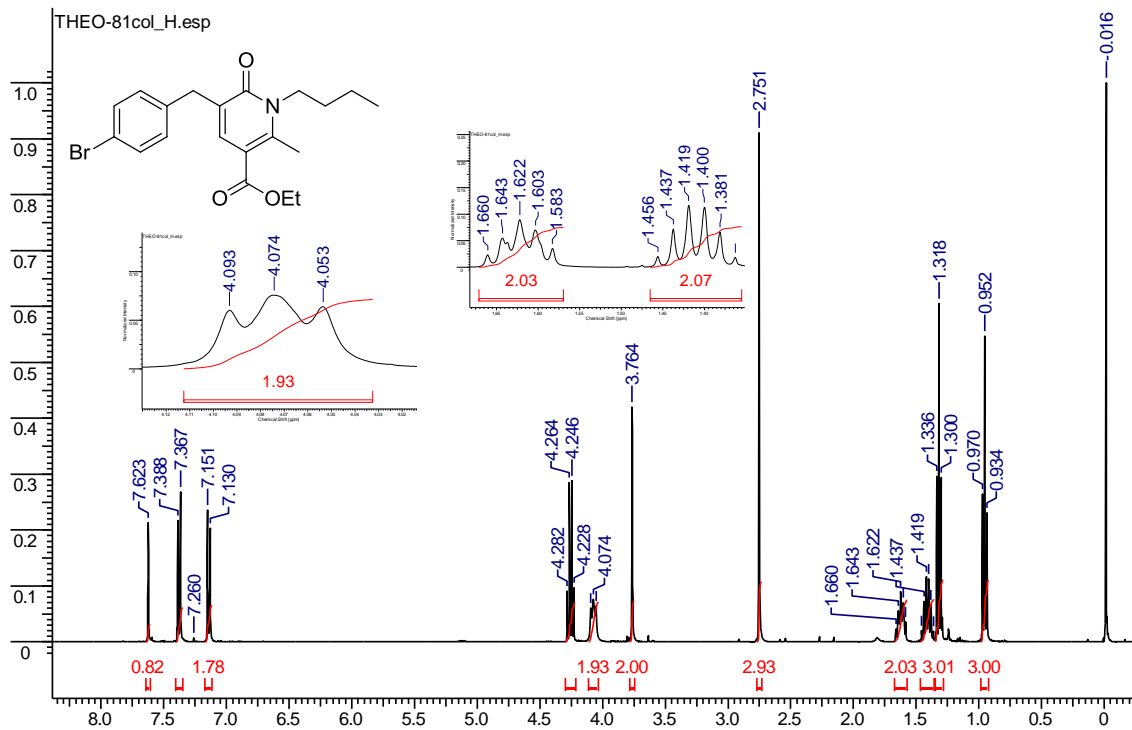


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2-piridinona **96f**.

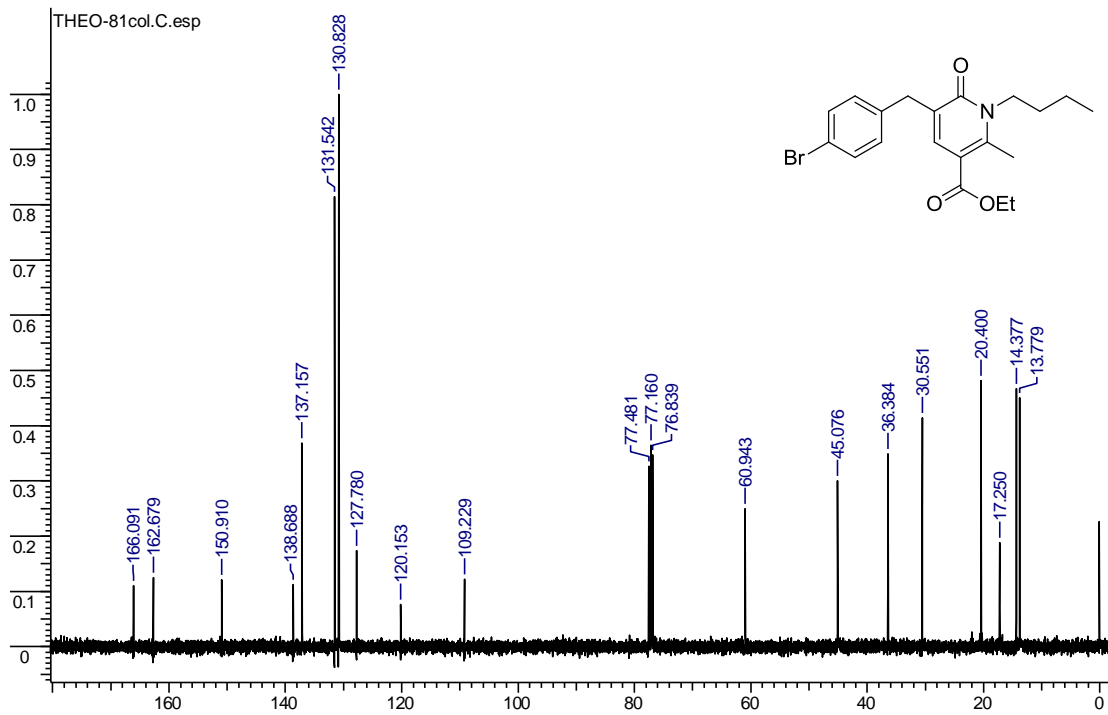


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da 2-piridinona **96f**.

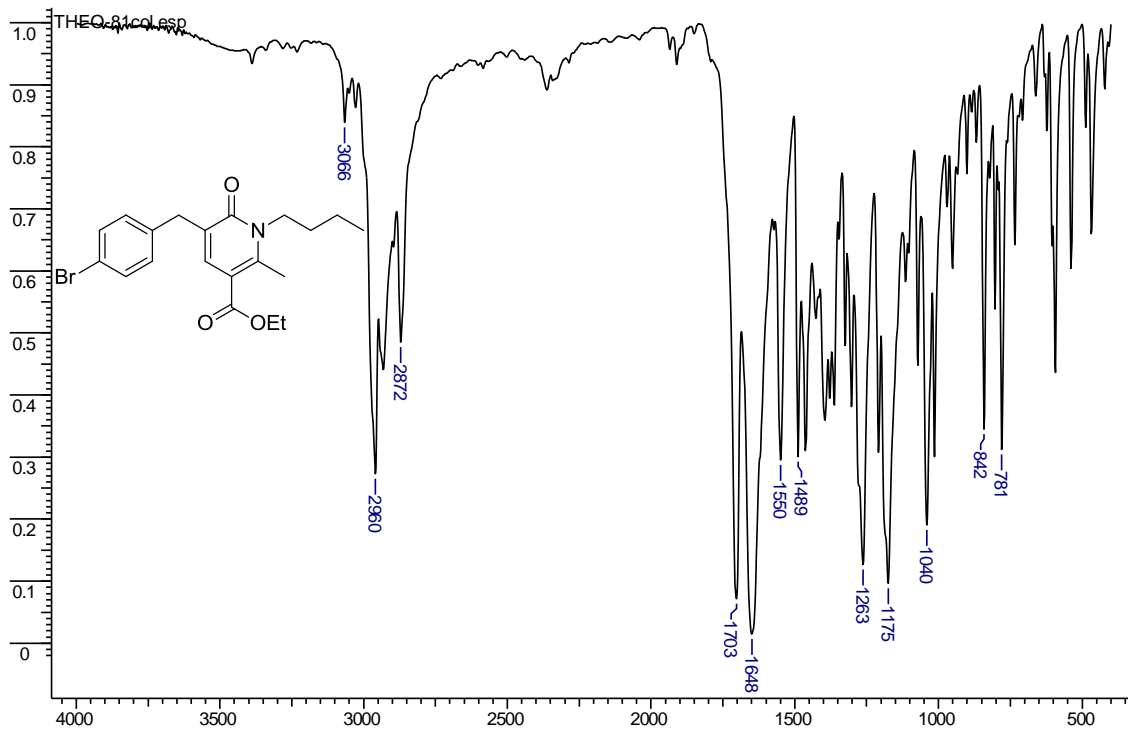


Figura 65. Espectro de infravermelho da 2-piridinona 96f.

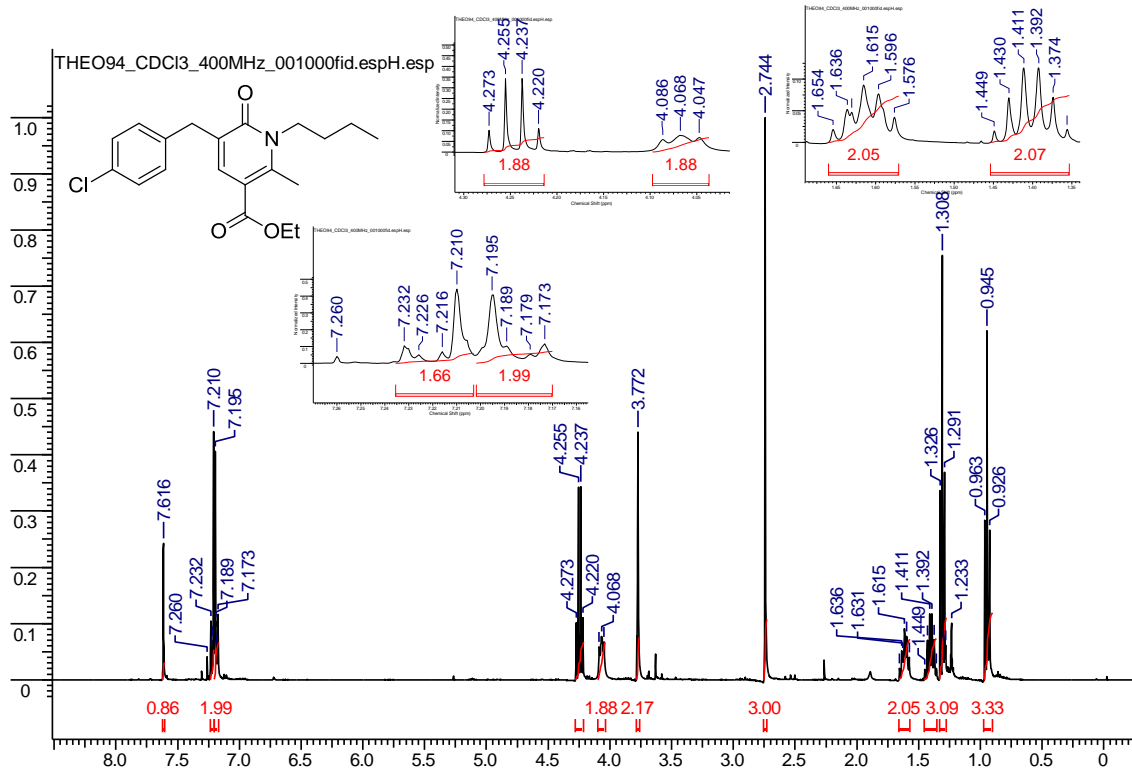


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2-piridinona **96c**.

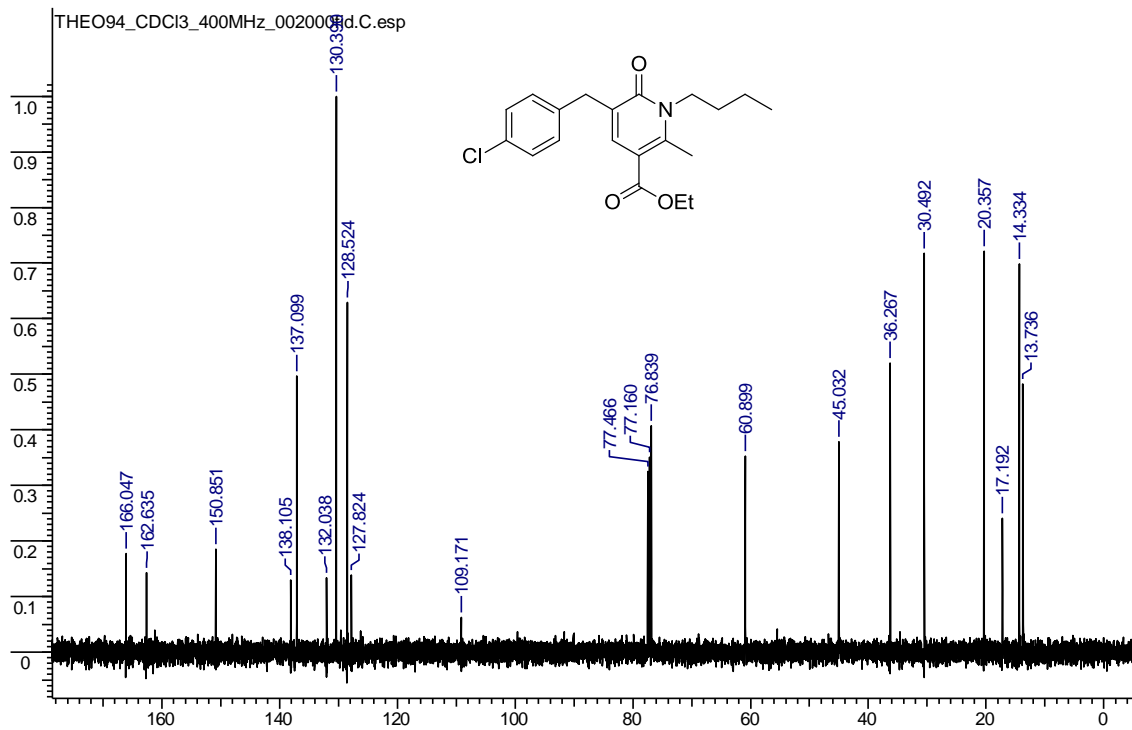


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da 2-piridinona **96c**.

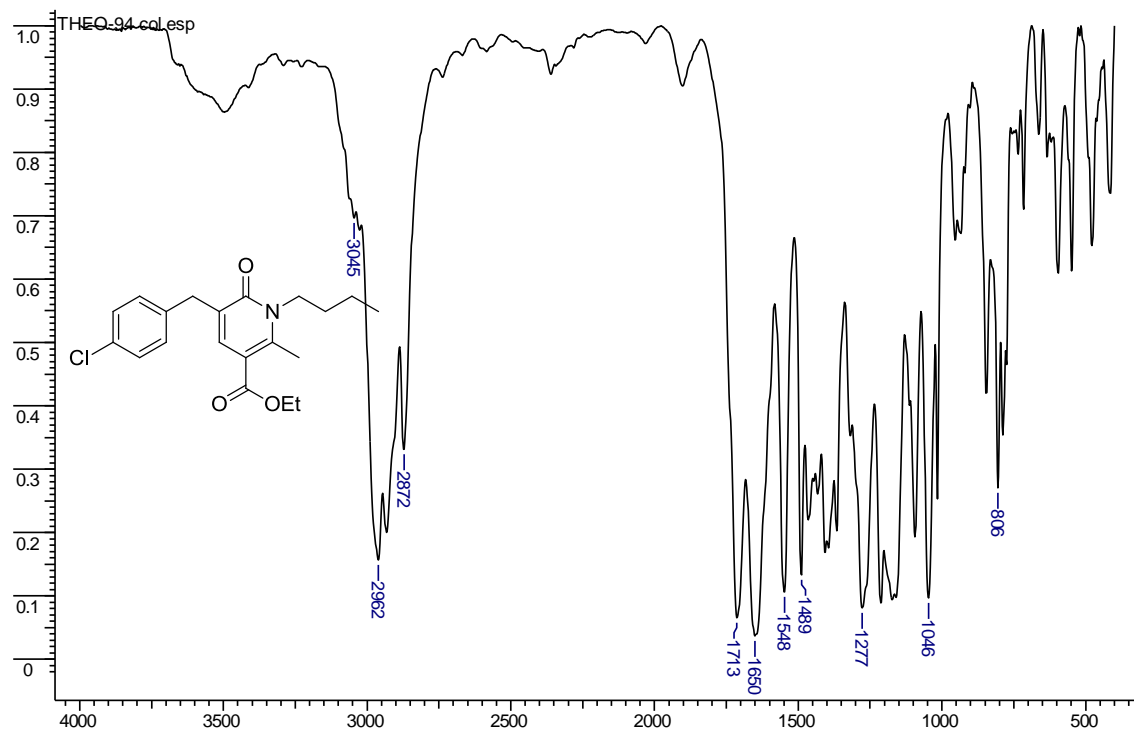


Figura 68. Espectro de infravermelho da 2-piridinona 96c.

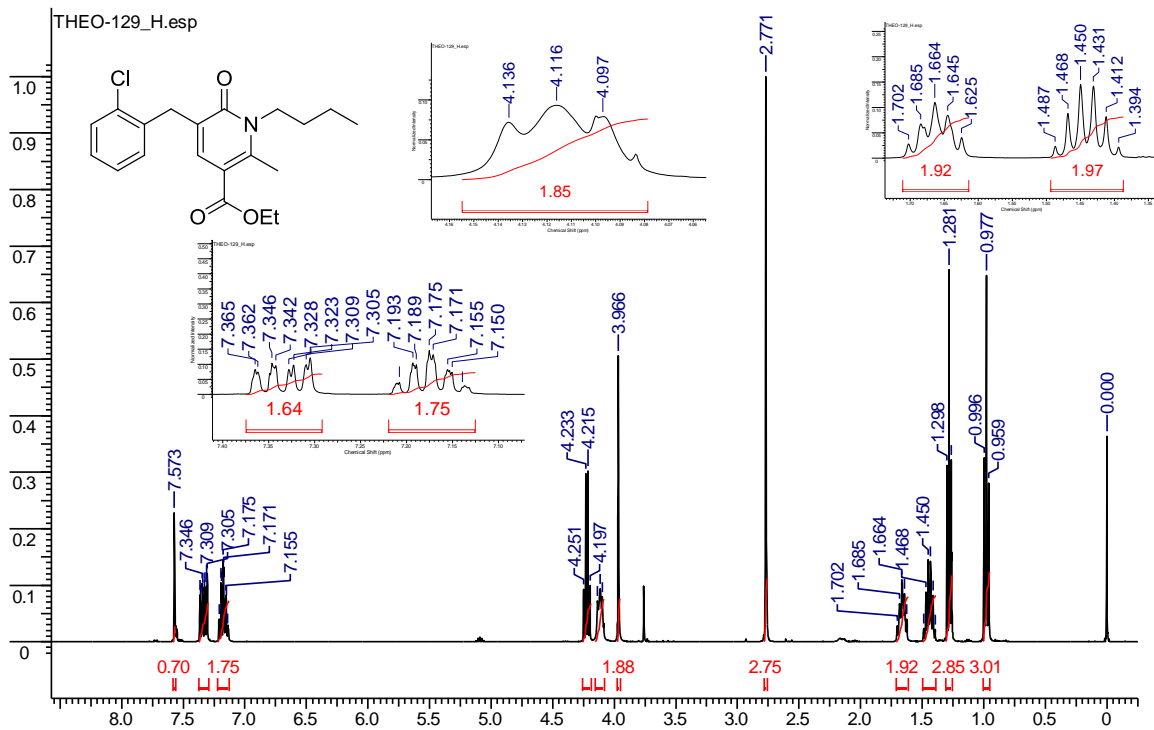


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2-piridinona **96d**.

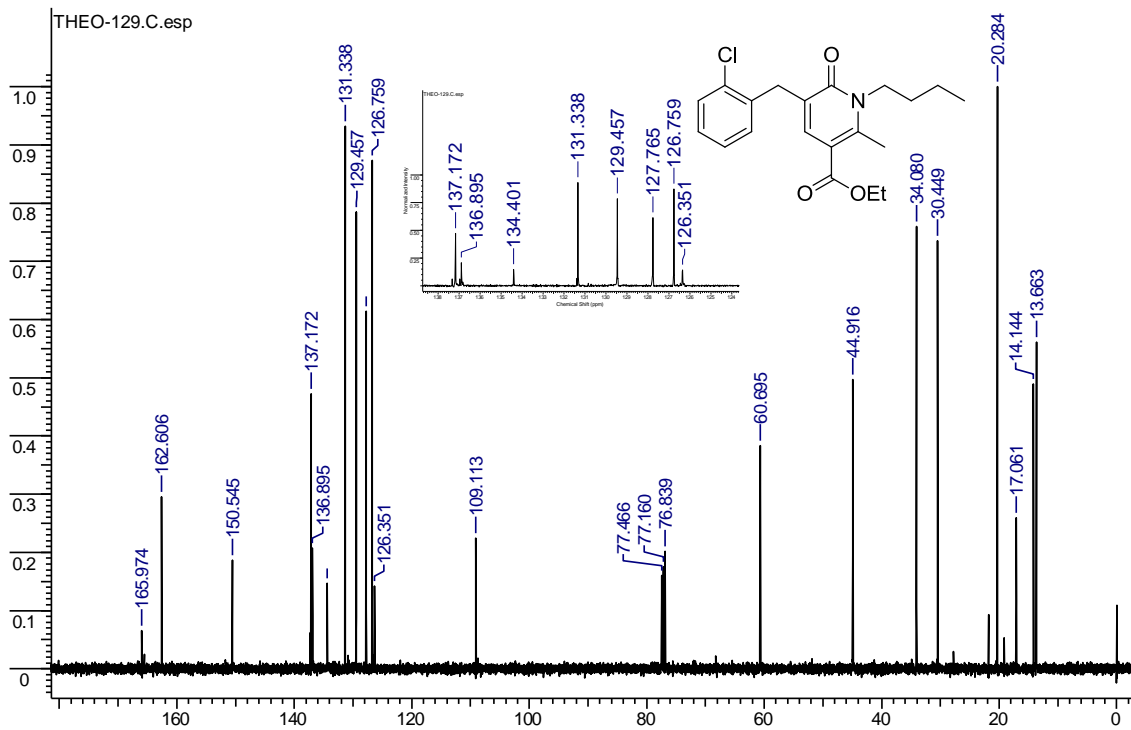


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da 2-piridinona **96d**.

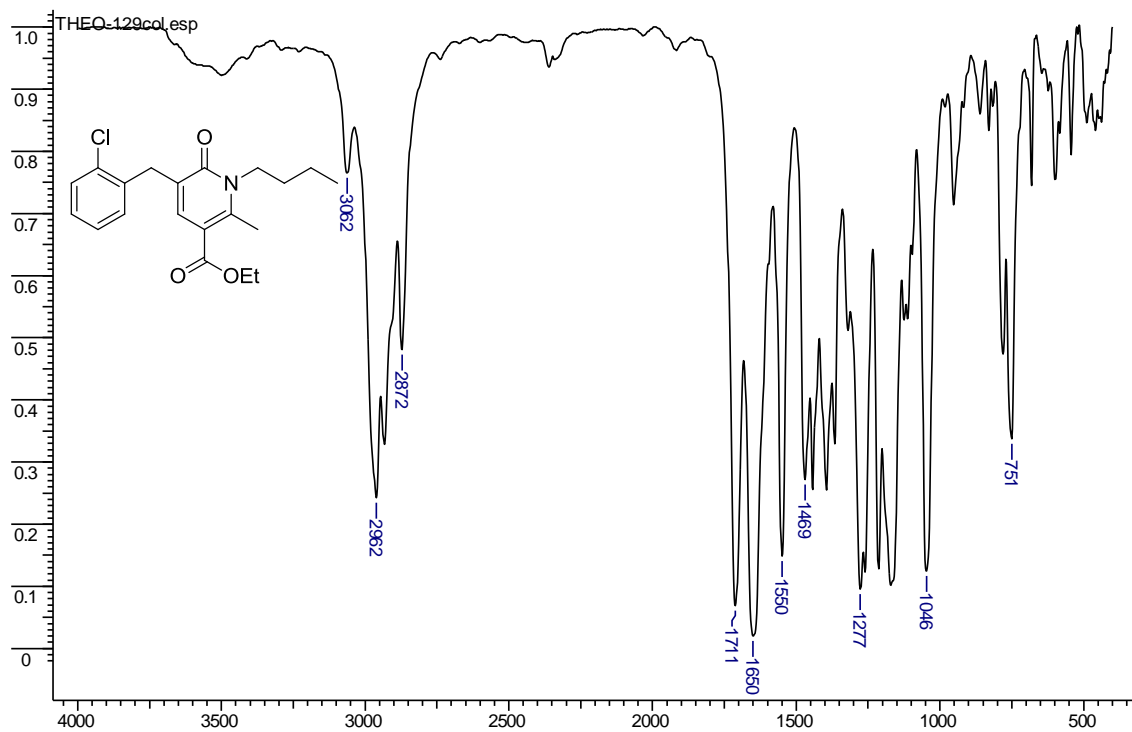


Figura 71. Espectro de infravermelho da 2-piridinona 96d.

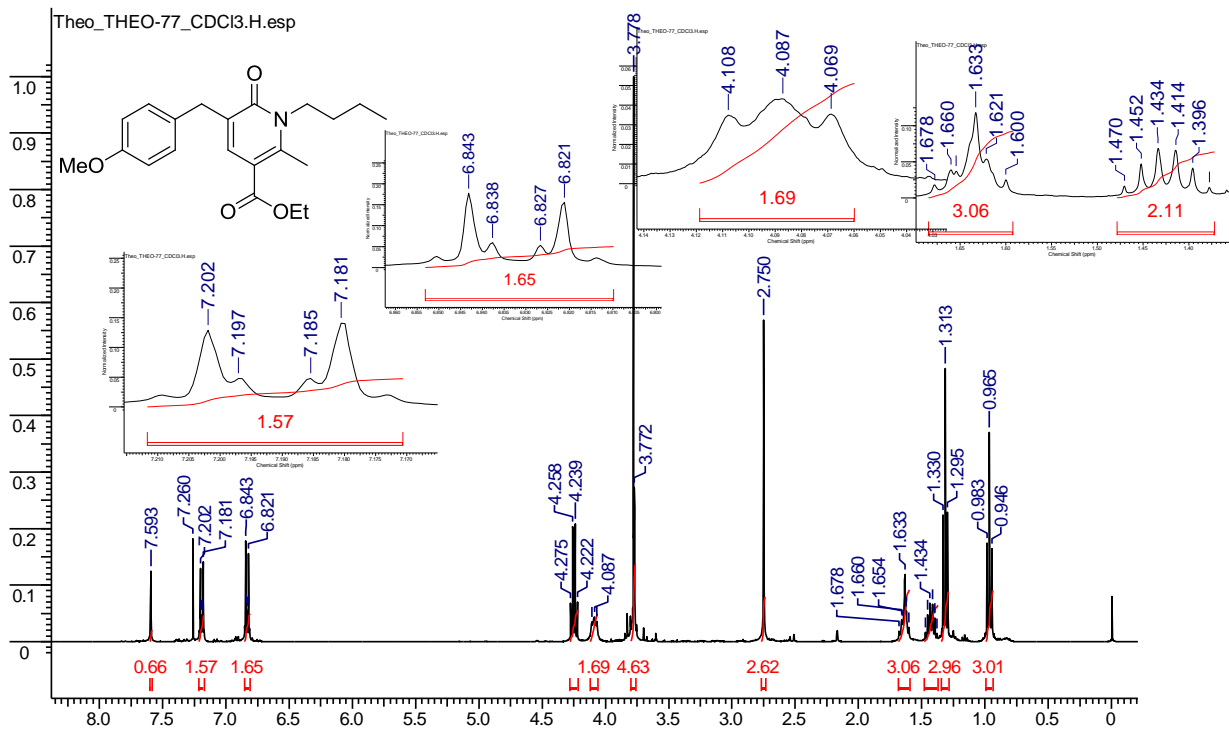


Figura 72. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2-piridiona 96i.

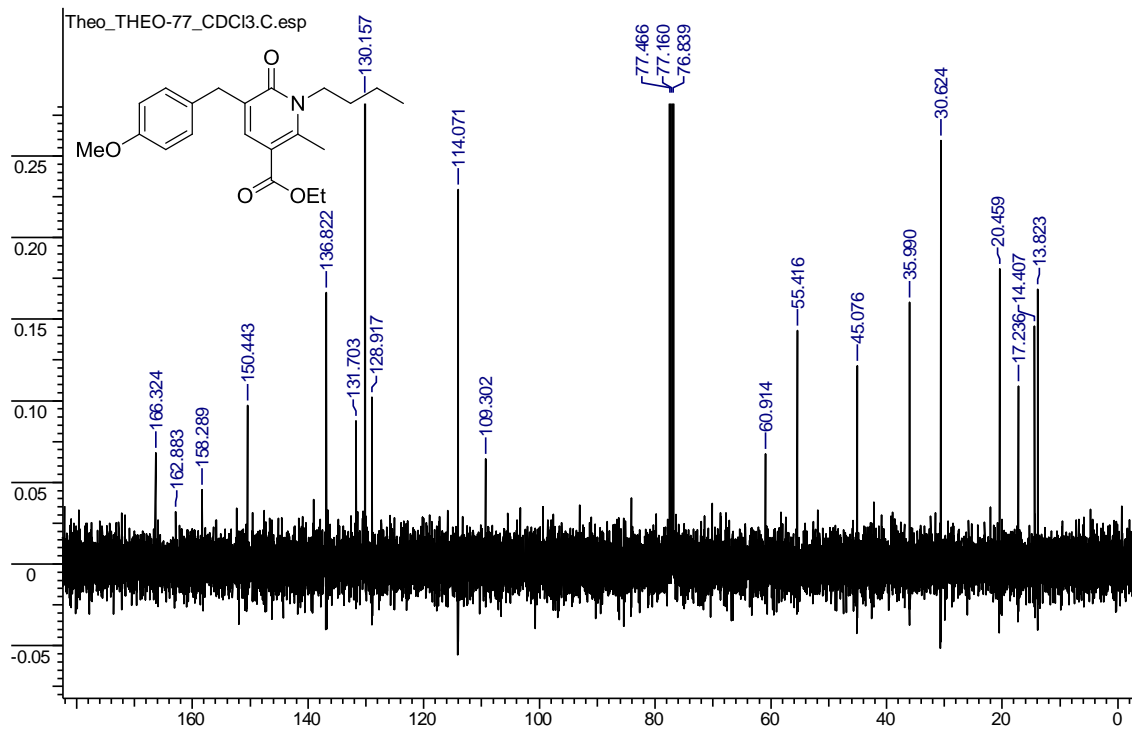


Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da 2-piridinona **96i**.

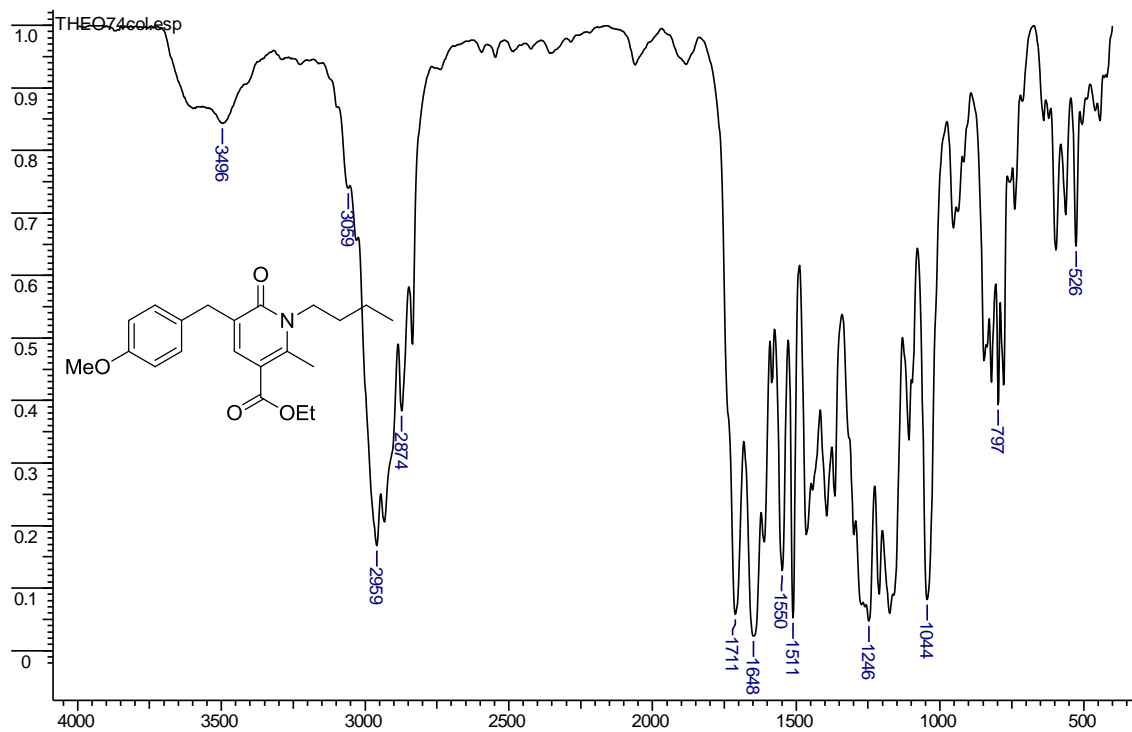


Figura 74. Espectro de infravermelho da 2-piridinona 96i.

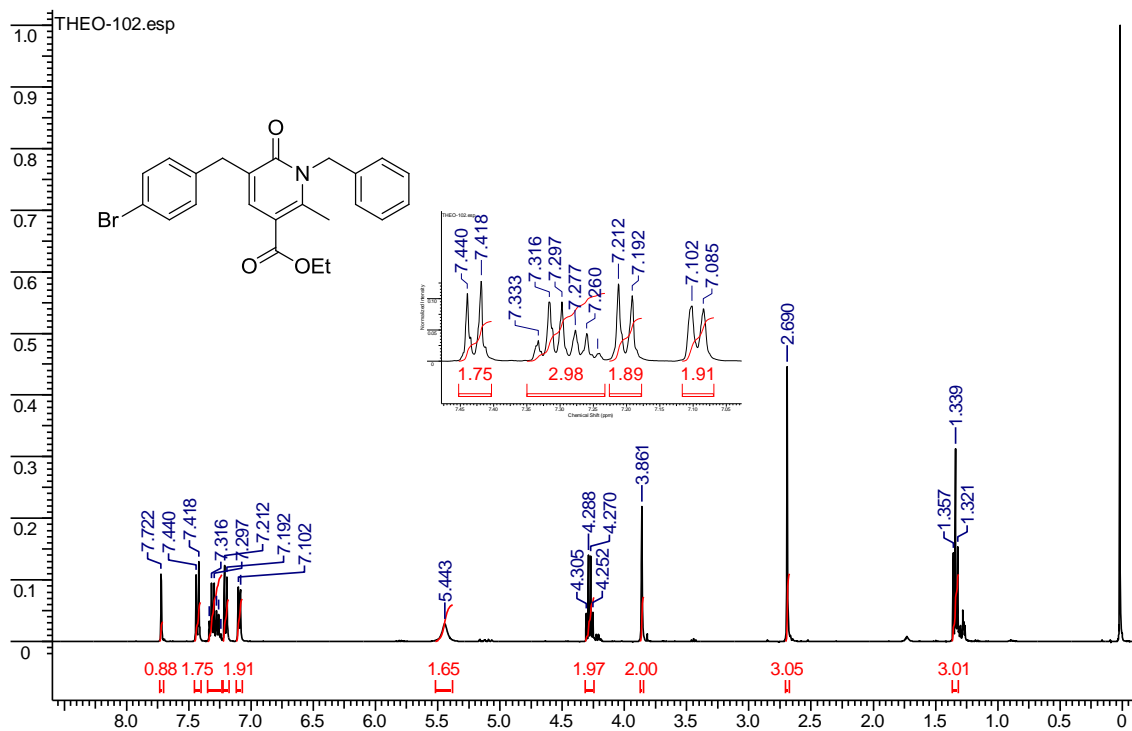


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da 2-piridinona **96m**.

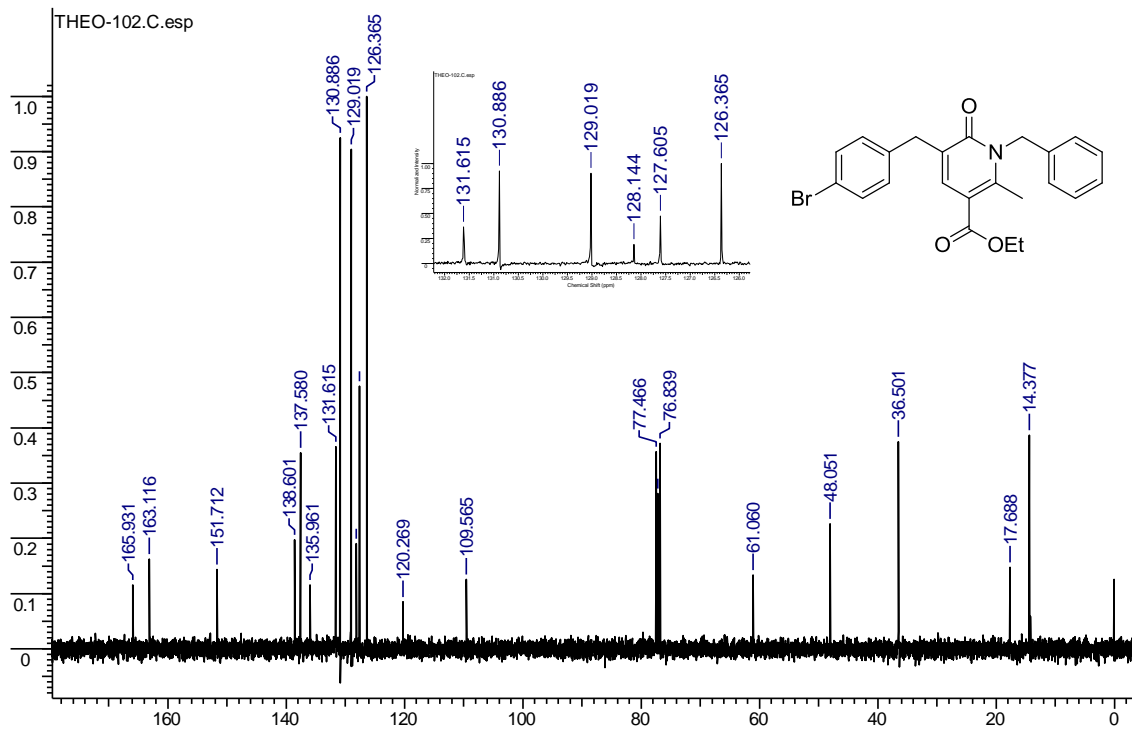


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da 2-piridinona **96m**.

